

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 7 月 22 日 (22.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/060875 A1(51) 国際特許分類: C07D 211/96, A61K 31/445,  
A61P 1/04, 3/10, 11/06, 17/00, 19/02, 29/00, 31/04, 31/18,  
37/06, 37/08, 43/00西 1 6 丁目 1-1-3 0 2 Hokkaido (JP). 井上 喜雅  
(INOUE, Yoshimasa) [JP/JP]; 〒534-0016 大阪府 大阪  
市 都島区友渚町1丁目 5 番 6-1 4 1 7 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009845

(74) 代理人: 木島 智子 (KIJIMA, Tomoko); 〒577-0002 大阪  
府 東大阪市稲田上町 1-3-28-403 智 特許事務所 Osaka  
(JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 8 月 1 日 (01.08.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2002-375800  
2002 年 12 月 26 日 (26.12.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人  
バイオインダストリー協会 (JAPAN BIOINDUSTRY  
ASSOCIATION) [JP/JP]; 〒104-0032 東京都 中央区 八  
丁堀 2-2 6-9 Tokyo (JP).(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 月田 孝博  
(TSUKIDA, Takahiro) [JP/JP]; 〒534-0016 大阪府 大阪  
府 大阪市 都島区友渚町 1 丁目 5 番 1 1-9 0 5 号  
Osaka (JP). 森山 英樹 (MORIYAMA, Hideki) [JP/JP];  
〒001-0017 北海道 札幌市 北区 北 1 7 条 西 3 丁目  
2 1-5 2 2 レジデンスエマノール 1 7 6 0 5 号  
Hokkaido (JP). 西村 紳一郎 (NISHIMURA, Shinichiro)  
[JP/JP]; 〒060-0009 北海道 札幌市 中央区 北 9 条添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: ALKYNYL-SUBSTITUTED AZASUGAR DERIVATIVE AND DRUG CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE  
INGREDIENT

(54) 発明の名称: アルキニル基置換アザ糖誘導体およびそれを有効成分とする薬剤

(57) Abstract: An alkynyl-substituted azasugar derivative and a drug containing the same as the active ingredient. This drug is useful  
as a preventive or a remedy for insulin-independent diabetes, rheumatoid arthritis, arthritis deformans, sepsis, acquired immune  
deficiency syndrome (AIDS), graft-versus-host disease (GVHD), asthma, atopic dermatitis, ulcerative colitis, etc.(57) 要約: アルキニル基置換アザ糖誘導体およびそれを有効成分とする薬剤である。この薬剤は、インスリン非依  
存性糖尿病、慢性関節リウマチ、変形性関節症、敗血症、後天性免疫不全症候群 (AIDS)、移植片対宿主反応  
(GVHD)、喘息、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎等の予防薬または治療薬として有用である。

WO 2004/060875 A1

## 明 細 書

アルキニル基置換アザ糖誘導体およびそれを有効成分とする薬剤

## 技術分野

- 5 本発明は、 $\text{TNF}-\alpha$ の変換酵素（ $\text{TACE}$ ）に対する選択的な阻害剤として機能する、アセチレン置換アリールスルホン酸アミドが結合したアザ糖骨格を有するヒドロキサム酸誘導体に関する。

## 背景技術

- 10  $\text{TNF}-\alpha$ は、活性マクロファージが産生するサイトカインの一種で、炎症性のメディエーターとして炎症局所で働いている。 $\text{TNF}-\alpha$ は、本来重要なサイトカインであるが、それが過剰に産生された場合、例えば、インスリン非依存性糖尿病、慢性関節リウマチ、変形性関節症、敗血症、後天性免疫不全症候群（ $\text{AIDS}$ ）、移植片対宿主反応（ $\text{GVHD}$ ）、喘息、アトピー性皮膚炎、潰瘍性大腸炎等の疾患を引き起こすと考えられているので、 $\text{TNF}-\alpha$ の産生を抑制する薬剤（ $\text{TNF}-\alpha$ 産生抑制剤）はこれら疾患の予防
- 15 薬または治療薬となる可能性がある。

$\text{TNF}-\alpha$ は、233個のアミノ酸からなる分子量26kDaの膜結合型前駆体が、変換酵素（ $\text{TACE}$ ）によりプロセッシングを受けた結果生成される。このため、 $\text{TNF}-\alpha$ 産生抑制剤を開発する目的から $\text{TACE}$ 阻害活性を有する化合物（ $\text{TACE}$ 阻害剤）が注目されている。

- 20 最近、アダム（ $\text{A Disintegrin And Metalloprotease}$ ;  $\text{ADAM}$ ）と総称される一群の機能性タンパク質が多くの膜結合型タンパク質のプロセッシングにかかわっていることが明らかとなり、アダム17が $\text{TACE}$ として機能していることも報告された（非特許文献1参照）。また、従来、マトリックスメタロプロテアーゼ（ $\text{MMP}$ ）として知られていた結合組織中の細胞外マトリックス
- 25 分解酵素が、アダム分子の類縁酵素であることから、これまで合成された $\text{M}$

M P 阻害剤の多くは T A C E 阻害剤としても機能することが知られている（例えば、特許文献 1 参照）。

しかしながら、例えば MMP 1 の阻害はヒトに投与した場合関節痛を引き起こすことが指摘されている（非特許文献 2 参照）。従って、TNF- $\alpha$  産生抑制剤としては、T A C E に対して選択的に阻害効果を発現する化合物が望まれる。

P C T 国際公開公報（特許文献 2 参照）には、アセチレン置換アリールスルホン酸アミド部位を有するヒドロキサム酸誘導体が T A C E 阻害剤として開示されている。ピペラジン等の環状骨格を有するヒドロキサム酸誘導体が多数開示されているが、これらの T A C E に対する選択性は決して充分とはいえない。

（特許文献 1）

米国特許 5 6 9 1 3 8 2 号

（特許文献 2）

P C T 国際公開公報 W O 0 0 / 4 0 7 2 9 号

（非特許文献 1）

ブラック (Black) 他, Nature, 385, 729-733, (1997); モス (Moss), Nature, 385, 733-736 (1997)

（非特許文献 2）

スクリップ (Scrip), No. 2349, p. 20 (1998)

#### 発明の開示

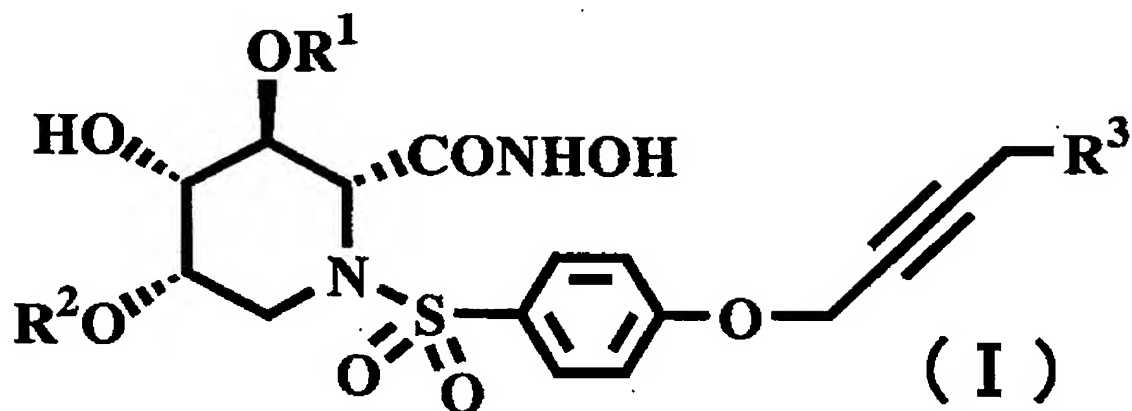
本発明の目的は T A C E に対して選択的な阻害効果を発揮する化合物を見出し、優れた TNF- $\alpha$  産生抑制剤を提供することにある。

本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、前記の式 (I) で示される化合物が T A C E に対して選択的な阻害作用を有することを見出し、本願発明を完成した。

以下、本発明を詳細に説明する。

発明を実施するための最良の形態

本願発明は下式 (I)



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は水素原子、 $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ アルケニル基又はベンジル基を表すが $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一方は水素原子であり、 $R^3$ は水素原子又は水酸基を表す)

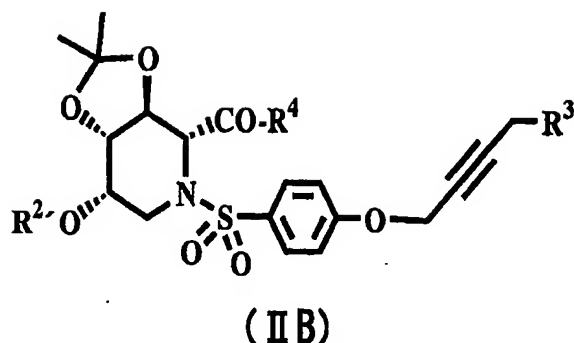
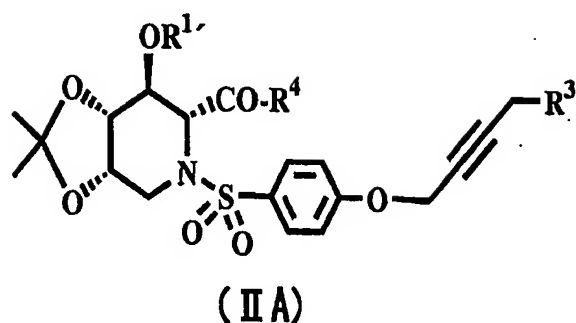
で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、及びこれらを有効成分とする医薬である。

$C_1 \sim C_8$ アルキル基とは炭素数1から8の直鎖状又は分枝鎖を有するアルキル基を意味するが、メチル基、エチル基等の炭素数1から4の低級アルキル基が特に好ましい。

$C_3 \sim C_8$ アルケニル基とは炭素数3から8の直鎖状又は分枝鎖を有するアルケニル基を意味するが、アリル基、2-メチルアリル基等の炭素数3から4の低級アルケニル基が特に好ましい。

化合物 (I) には複数の不斉炭素が存在するが、ピペリジン環を構成する不斉炭素は図示された立体化学のものに限定される。また、 $R^1$ および $R^2$ として選択されたアルキル基に不斉炭素が存在する場合は、その不斉炭素に基づく全ての立体異性体又はそれらの混合物を包含する。

下式 (I I A) 又は (I I B)



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は水素原子、 $C_1 \sim C_8$  アルキル基、 $C_3 \sim C_8$  アルケニル基又はベンジル基を表し、 $R^3$  は水素原子又は水酸基を表し、 $CO-R^4$  はヒドロキサム酸等価体を表す)

5      で示される化合物も本願発明の一部である。

ここで、ヒドロキサム酸等価体とは、一価の原子団—CONHOHそのもののほか常法によって当該原子団—CONHOHへと化学変換可能な官能基を意味し、 $R^4$ としては例えばメトキシ基、エトキシ基またはベンジルオキシアミノ基を例示することができる。更には、当該ベンジルオキシアミノ基はカルボン酸とベンジルオキシアミンの縮合反応により容易に導入できるので、ヒドロキサム酸等価体としてはカルボキシル基の他、容易にカルボキシル基へと変換できる各種エステル基が包含される。従って、各種のカルボキシル保護基で保護されたカルボン酸が包含され具体的には $R^4$ としては前記のメトキシ基、エトキシ基、ベンジルオキシアミノ基の他、ベンジルオキシ基、tert-ブチルオキシ基等を例示することができる。

本明細書で用いられる略語、記号の意味を以下に示す。

$\text{Ag}_2\text{O}$  : 酸化銀

B n : ベンジル基

$\text{CeCl}_3$  : 塩化セリウム七水和物

20 DMF : N, N'-ジメチルホルムアミド

DMP : 2, 2-ジメトキシプロパン

DMA P : 4-ジメチルアミノピリジン

D I E A : ジイソプロピルエチルアミン

$K_2CO_3$  : 炭酸カリウム

THF : テトラヒドロフラン

Pd/C : パラジウムカーボン

$Pd(OH)_2/C$  : 水酸化パラジウムカーボン

5  $PPh_3$  : トリフェニルホスフィン

NaCN : シアン化ナトリウム

$NH_2OH$  : 50% ヒドロキシルアミン水溶液

TsOH : トシル酸一水和物

MsCl : メシルクロリド

10 TBAF : 1M テトラブチルアンモニウムフロリド / THF 溶液

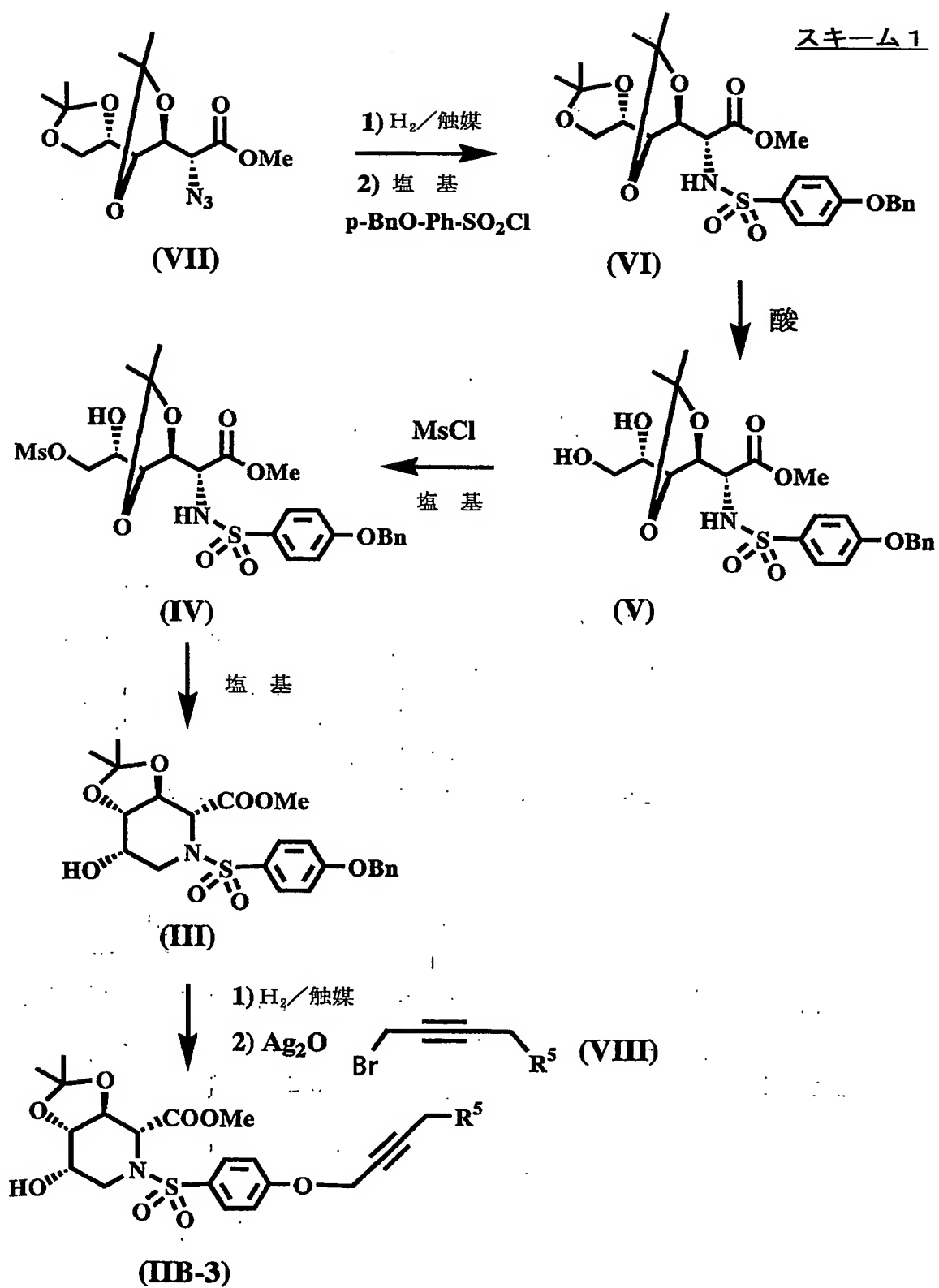
TBDMS : tert. ブチルジメチルシリル基

以下に本発明化合物 (I) の製造方法について説明する。

(1) 共通中間体 (IIB-3) の合成

化合物 (IIB-3) は、例えば下式 (スキーム 1)

## スキーム 1



(式中、R<sup>5</sup>は水素原子又は tert. ブチルジメチルシラニルオキシ基を表す。)を經由して製造することができる。

最初に、化合物 (V I I) [S y n t h e s i s, N o. 9, 1 3 0 5 - 1 3 0 9 項 (2 0 0 0) 参照] のアジド基を還元した後、p-ベンジルオキシ  
5 ベンゼンスルホニルクロリドと反応させて化合物 (V I) を得る。アジド基の還元は、例えば、酢酸エチル、低級アルコールまたは 1, 4-ジオキサン中、10%パラジウムカーボン、20%水酸化パラジウムカーボンまたは白金等の触媒下、水素気流下又は加圧下に室温～60℃で行うことができる。  
続く p-ベンジルオキシベンゼンスルホニルクロリドとの反応は、通常、D  
10 MF等の不活性溶媒中、DMA P等の塩基の存在下に、0℃～室温で1～24時間攪拌して行う。

次に、化合物 (V I) の末端アセトナイド基を選択的に切断除去する。反応は、例えば、陽イオン交換樹脂の存在下、メタノール等の溶媒中、要すれば水を加え、室温～50℃で5時間～4日間攪拌して行うことができる。  
15 この場合、上記で述べた陽イオン交換樹脂を用いる方法の他、以下に説明する条件でも行うことができる。即ち、アセトニトリル中、塩化セリウム七水和物とシュウ酸を用いて室温で0.5～2時間攪拌して目的物 (V) を得る方法を例示することができる。

次に、化合物 (V) の一級水酸基のみを選択的にメシル基へと変換する。  
20 反応は、例えば、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルアミンまたは D I E A 等の塩基の存在下に、0.95～1.05モルのメシルクロリドを用い、好ましくは-60～-20℃の低温で30分～5時間攪拌して行うことにより目的とする化合物 (I V) を得る。

次に、化合物 (I V) の分子内閉環反応により化合物 (I I I) を得る。  
25 反応は、通常、DMF等の不活性溶媒中、炭酸カリウムまたはトリエチルアミン等の塩基の存在下に室温～100℃、好ましくは40～60℃で1～5時間反応させ目的の化合物 (I I I) を得る。

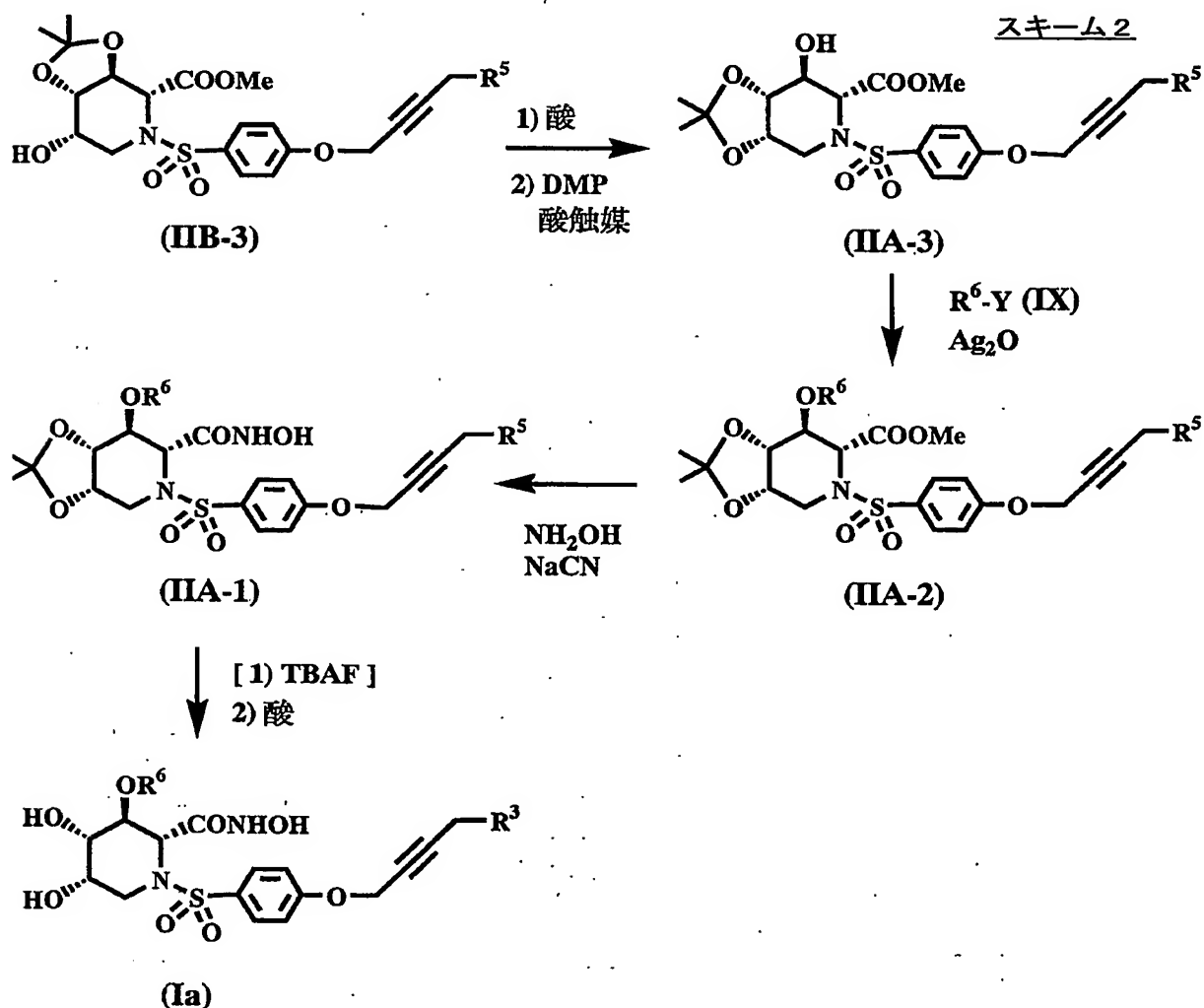
最後に、化合物 (I I I) を水素化分解して脱ベンジル化した後、臭化物 (V I I I) と反応させ目的とする共通中間体 (I I B-3) を得る。この



水素化分解は、通常、酢酸エチル、メタノール等の低級アルコールまたは 1, 4-ジオキサン中、要すれば水を加え、10%パラジウムカーボン、20%水酸化パラジウムカーボンまたは白金等の触媒下、水素気流下又は加圧下に室温～60℃、1～5時間攪拌して行う。続く化合物(VIII)との反応は、通常、塩化メチレン等の溶媒中酸化銀の存在下室温～50℃で5～24時間反応させ目的の化合物(II B-3)を得る。

(2) 4, 5-ジヒドロキシ体(I a)の製造

化合物(I a)は、例えば下式(スキーム2)



10 (式中、 $\text{R}^6$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキル基、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ アルケニル基又はベンジル基を表し、Yは臭素原子又はヨウ素原子を表し、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^5$ は前記に同じ)

を経由して製造することができる。

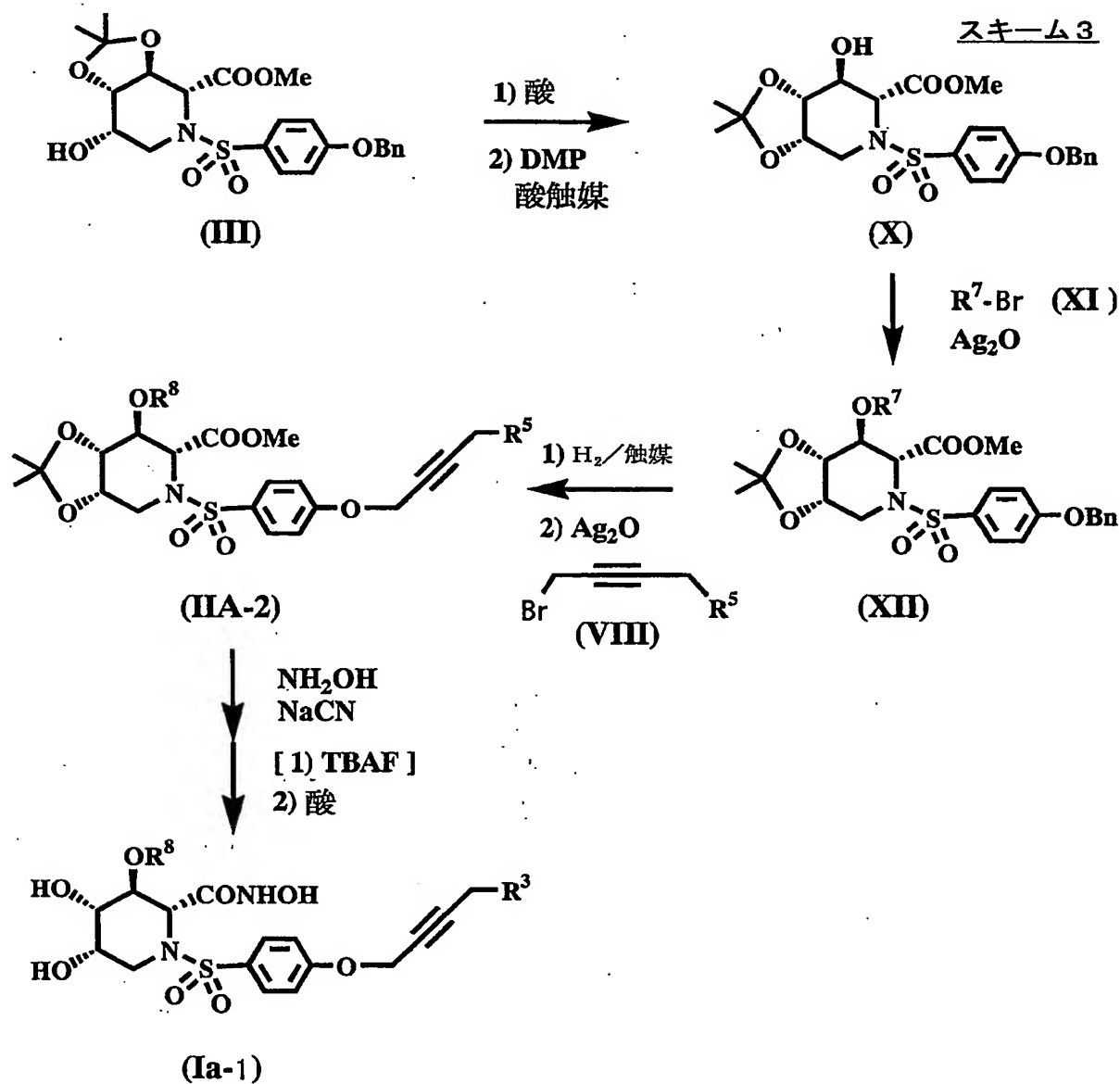
最初に、スキーム 1 で示した共通中間体 (I I B-3) のアセトナイド基を切断除去し、続いてアセトナイド基の組み換えを行い化合物 (I I A-3) を得る。アセトナイド基の切断は、前記に述べた陽イオン交換樹脂を用いる方法等を例示することができる。アセトナイド基の組み換えは、例えば、D MF 等の不活性溶媒中、p-トルエンスルホン酸一水和物またはしょうのう-10-スルホン酸等の酸触媒の存在下に DMP を加え、室温～80℃で2～24時間反応させて行うことができる。

次に、化合物 (I I A-3) を化合物 (I X) と反応させ化合物 (I I A-2) を得る。反応は、通常、塩化メチレン等の溶媒中酸化銀の存在下室温～50℃で24時間～7日間反応させ目的の化合物 (I I A-2) を得る。

次に、化合物 (I I A-2) とヒドロキシルアミンとのアミノリシスにより化合物 (I I A-1) を得る。反応は、通常、メタノール等の低級アルコール中、NaCN の存在下に室温で24時間～3日間攪拌して行う方法等を例示することができる。

最後に、化合物 (I I A-1) のアセトナイド基を切断除去して目的とする化合物 (I a) を得る。反応は、前記に述べた陽イオン交換樹脂を用いる方法等を例示することができる。このとき、R<sup>5</sup>が tert. ブチルジメチルシリルオキシ基の場合は、先に tert. ブチルジメチルシリル基を脱保護してからアセトナイド基を切断除去する。この tert. ブチルジメチルシリル基の脱保護は、通常、THF 等の不活性溶媒中 TBAF の存在下に要すれば酢酸等の酸を加え、室温～50℃で2～24時間反応させて行うことができる。

尚、R<sup>6</sup>がプロピル基又はその類縁体の場合には次に示すスキーム 3 のような別途製造法が可能である。

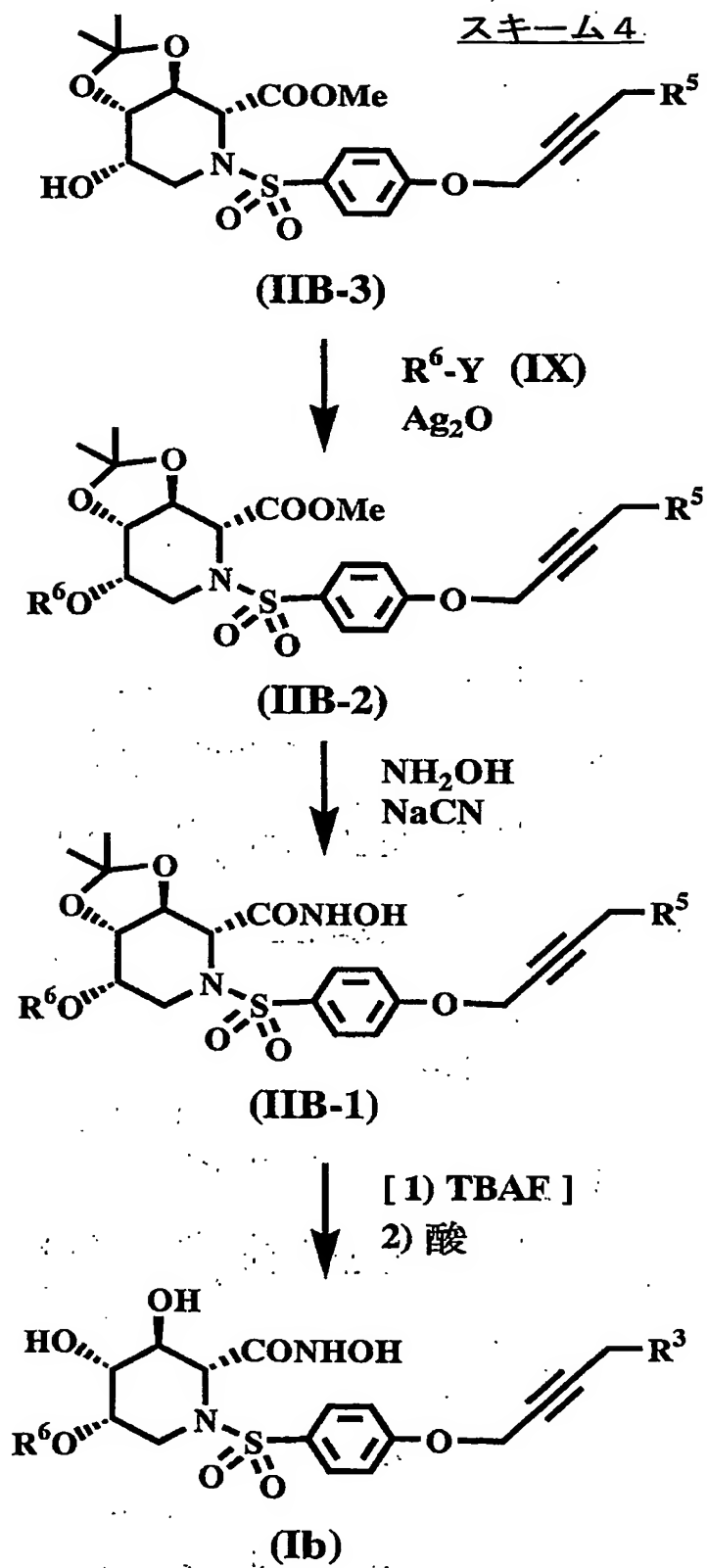


(式中、R<sup>7</sup>は、アリル基又は置換アリル基を表し、R<sup>8</sup>はプロピル基又は還元された置換アリル基を表す。)

即ち、化合物 (III) のアセトナイド基を組み換え、臭化アリル又は置換アリル臭化物 (XI) を反応させた後にブチニル基を導入する方法である。化合物 (XII) におけるベンジル基の切断除去の過程でアリル基の炭素-炭素二重結合が還元され、結果的に (Ia) において R<sup>6</sup> がプロピル基又はその類縁体である目的物 (Ia-1) を製造することができる。

(3) 3, 4-ジヒドロキシ体 (I b) の製造  
化合物 (I b) は、例えば下式 (スキーム 4)

## スキーム 4



(式中、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Y$ は前記に同じ。)

を経由して製造することができる。

最初に、スキーム 1 で示した共通中間体 (I I B-3) を化合物 (I X) と反応させ化合物 (I I B-2) を得る。反応は、通常、塩化メチレン等の  
5 溶媒中酸化銀の存在下室温～50℃で24時間～7日間反応させ目的の化合物 (I I B-2) を得ることができる。

次に、化合物 (I I B-2) とヒドロキシルアミンとのアミノリシスにより化合物 (I I B-1) を得る。反応は、前記の方法等を例示することができる。

10 最後に、化合物 (I I B-1) の脱保護を行い、目的とする化合物 (I b) を得る。この脱保護はスキーム 2 で示した方法と同様にして行うことができる。

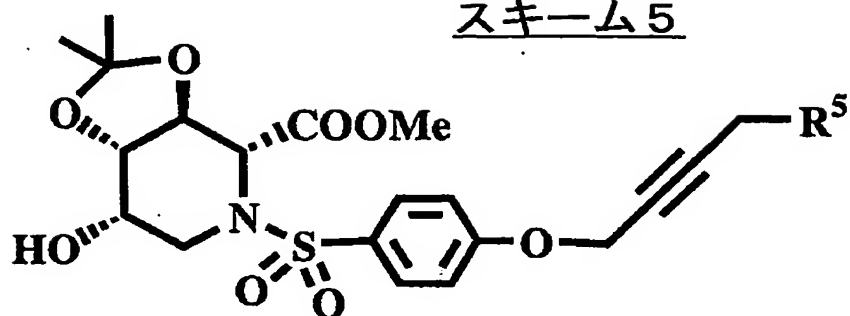
尚、化合物 (I b) において $R^6$ がプロピル基又はその類縁体の場合には、化合物 (I a) の場合と同様、スキーム 3 に準じた別途製造法が可能である。

15 即ち、化合物 (I I I) に臭化アリル又は置換アリル臭化物 (X I) を反応させた後にブチニル基を導入する方法であり、ベンジル基の切断除去の過程でアリル基の炭素-炭素二重結合が還元され、結果的に化合物 (I b) において $R^6$ がプロピル基又はその類縁体である目的物を製造することができる。

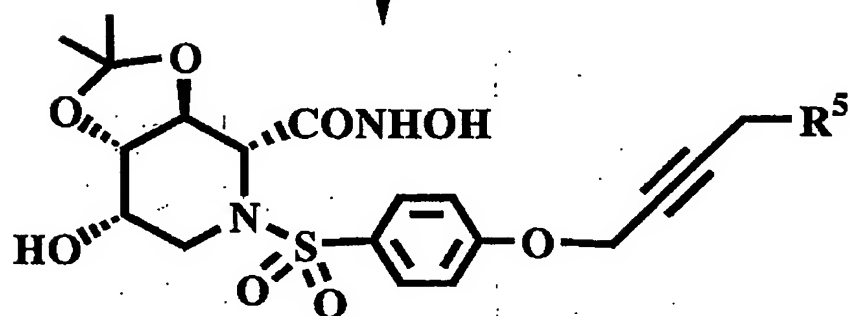
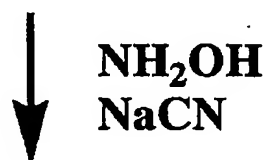
(4) 3; 4, 5-トリヒドロキシ体 (I c) の製造 :

20 化合物 (I c) は、例えば下式 (スキーム 5)

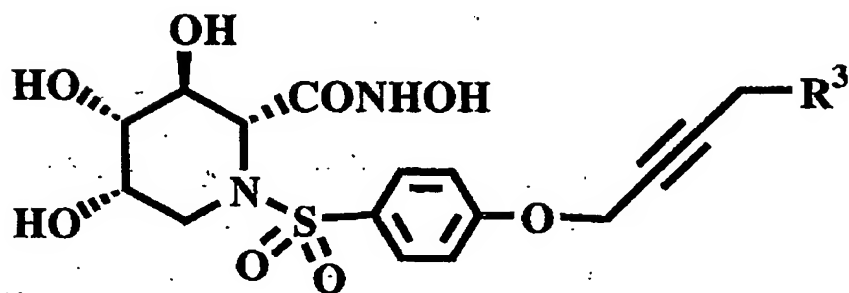
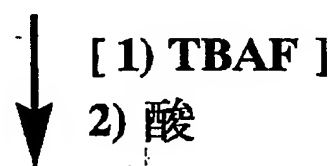
## スキーム 5



(IIB-3)



(IIB-1)



(Ic)

(式中、 $R^3$ 、 $R^5$ は前記に同じ。)

を經由して製造することができる。

最初に、スキーム1で示した共通中間体 (I I B-3) とヒドロキシルアミンとのアミノリシスにより化合物 (I I B-4) を得る。反応は、通常、  
5 メタノール等の低級アルコール中、 $NaCN$ の存在下に室温で24時間～4日間攪拌して行う。

最後に、化合物 (I I B-4) の脱保護を行い目的とする化合物 (I c) を得ることができる。反応は、前記に述べた方法等を例示することができる。

これらの化合物は、経口又は非経口で人間に投与することができる。

10 経口投与の剤形としては、錠剤、顆粒剤、散剤、細粒剤、硬カプセル剤等の固形製剤の他、シロップ剤、軟カプセル剤等の液剤が含まれる。これらの製剤は常法によって製剤可能であり、錠剤、顆粒剤、散剤又は細粒剤は、上記化合物又はその薬学的に許容される塩と、例えば、乳糖、でんぷん、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、  
15 タルク等の通常用いられる医薬添加物とを混合して製造され、硬カプセル剤はこれら細粒剤又は散剤を適宜カプセルに充填することにより製造される。又、シロップ剤は白糖、カルボキシセルロース等を含む水溶液に上記化合物又はその薬学的に許容される塩を溶解又は懸濁して製造され、軟カプセル剤は、脂質賦形剤、例えば、植物油、油性エマルジョン、グリコール等に前記  
20 の化合物又はその薬学的に許容される塩を溶解または懸濁し、軟カプセルに充填して製造される。

非経口投与の剤形としては、注射剤の他、軟膏剤、ローション剤、クリーム剤等の外用剤、坐薬、膣坐薬等の坐剤、噴霧剤等の経鼻投与剤等が例示される。これらの製剤は常法によって製造可能であり、例えば注射剤は、前記  
25 の化合物又はその薬学的に許容される塩を生理食塩液又は脂質賦形剤、例えば、植物油、油性エマルジョン、グリコール等に溶解又は乳化させ無菌的にアンプル又はバイアルに封入することによって製造される。又、軟膏剤は、例えばワセリン、パラフィン、グリセリン等の基剤に前記の化合物又はその薬学的に許容される塩を加え、必要に応じて乳化剤、保存剤等を添加して常



法により製造される。

本発明の薬剤の投与量は、剤形、患者の年齢、性別若しくは体重又は症状によっても異なるが、一般には、有効成分として0.1～600mg/kg体重/日、好ましくは10～200mg/kg体重/日が適量であり、これを1日1回または2～4回に分けて投与する。

#### 試験例 1

マトリクスメタロプロテアーゼ (MMP) 阻害活性の測定

##### 1. 供試化合物

本発明化合物 (a): (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イ  
ニルオキシベンゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロキシ-3-メトキシピペ  
リジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド (実施例2の化合物)

本発明化合物 (b): (2R, 3S, 4S, 5S)-3-ベンジルオキシ-1-  
(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロ  
キシピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド (実施例3の化合物)

本発明化合物 (c): (2R, 3S, 4R, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イ  
ニルオキシベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロキシ-5-メトキシピペ  
リジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド (実施例4の化合物)

本発明化合物 (d): (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イ  
ニルオキシベンゼンスルホニル)-3,4,5-トリヒドロキシ-ピペリジン  
-2-カルボン酸ヒドロキサミド (実施例5の化合物)

本発明化合物 (e): (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イ  
ニルオキシベンゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロキシ-3-エトキシピペ  
リジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド (実施例9の化合物)

本発明化合物 (f): (2R, 3S, 4S, 5S)-4,5-ジヒドロキシ-1-  
[4'-(4'-ヒドロキシ-ブチ-2'-イニルオキシ)ベンゼンス  
ルホニル]-3-メトキシ-ピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド (実  
施例10の化合物)

##### 2. 試験方法

MMP-1 および MMP-9 の触媒領域をコードする DNA フラグメントはヒト線維

肉腫由来 HT-1080 細胞から調製した cDNA より PCR 法にて増幅させた。MMP-3 のプロ領域と触媒領域を含む DNA フラグメントも同様にして調製した。増幅させた DNA フラグメントは N 末端にヒスチジンタグを付加できるように設計された市販の発現ベクターにクローニングし、大腸菌にトランスフォームした。得られたトランスフォーマントを培養し、細胞溶解液から Ni-NTA 樹脂 (QIAGEN INC.) を用いて組換え MMP を精製した。組換え MMP-3 については、さらに 1 mM のパラアミノフェニル水銀酢酸塩を 37℃、1 時間作用させて活性化した。

阻害活性の測定はナイトらの方法 [FEBS Lett. 296, p263 (1992)]、あるいはナガセらの方法 [J. Biol. Chem. 269; p20952 (1994)] に準じ、96 ハーフウェルブラックマイクロプレートを用いて実施した。ジメチルスルフォキシドに溶解した試験化合物 (a) ~ (f) 各々を、反応バッファー [150 mM NaCl, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.05% Brij-35 (登録商標) を含む 50 mM Tris 塩酸 (pH 7.5) バッファー] にて希釈し、その 25  $\mu$ L をウェルに添加した。

そこに反応バッファーで希釈した 25  $\mu$ L の MMP 溶液を添加して 37℃ にて 10 分間インキュベートした。さらに反応バッファーにて調製した 10  $\mu$ M の蛍光消光性ペプチド基質 50  $\mu$ L を添加して反応を開始させた。用いた蛍光消光性ペプチド基質は、MMP-1 および MMP-9 については、MCA-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> (MCA=7 メトキシクマリリン-4-アセチル、DPA=N-3-(2,4-ジニトロフェニル)-L-2,3-ジアミノプロピオニル) を、MMP-3 については、MCA-Arg-Pro-Lys-Pro-Val-Nva-Trp-Arg-Lys (DNP)-NH<sub>2</sub> (DNP=2,4-ジニトロフェニル) である。反応開始直後の蛍光強度 (励起 320/蛍光 405 nm) と 37℃ で反応させた (MMP-1 および MMP-3 は 2 時間、MMP-9 は 3 時間) 後の蛍光強度を測定し、それらの蛍光強度の差を酵素活性の指標とした。各阻害剤濃度での阻害率 (%) を算出し、用量反応曲線から IC<sub>50</sub> 値を求めた。この IC<sub>50</sub> 値と、あらかじめ求めておいた TACE の基質に対する K<sub>m</sub> 値から GraphPad Prism ソフトウェア (GraphPad Software, Inc.) を用いて K<sub>i</sub> 値を計算した。

### 3. 試験結果

試験例 2 の結果とあわせて表 1 に示す。

## 試験例 2

TNF- $\alpha$  変換酵素 (TACE) に対する阻害活性測定

### 1. 供試化合物

5 試験例 1 の場合と同じ

### 2. 試験方法

TACE の cDNA 全長をヒト急性単球性白血病由来 THP-1 細胞よりクローニングし、そのシグナル領域、プロ領域、触媒領域をコードする DNA フラグメントを PCR 法により増幅した。増幅フラグメントの両端には適当な制限酵素認識配列を付加すると共に、3' 末端側には抗原性オクタペプチド (商標名: フラッグ FLAG) タグのシーケンスを挿入した。得られた増幅フラグメントから pFastBac システム (Life Technologies) を用いて組換えバクミドを作製し、さらにそれを昆虫細胞にトランスフェクトして組換えバキュロウイルスを作製した。この組換えバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させ、培養上清に放出された組換え TACE をアフィニティゲルカラムにより精製した。

阻害活性の測定はバンダイからの方法 [Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, p1219 (1997)] に準じ、96 ハーフウェルブラックマイクロプレートを用いて実施した。ジメチルスルフォキシドに溶解した試験化合物 (a) ~ (f) 各々を、反応バッファー [0.05% の Brij-35 (登録商標) を含む 20 mM トリス塩酸バッファー (pH 7.5)] にて希釈し、その 40  $\mu$ L をウェルに添加した。そこに反応バッファーで希釈した 40  $\mu$ L の TACE 溶液 (125 ng/mL) を添加して 37°C にて 10 分間インキュベートした。さらに反応バッファーにて調製した 25  $\mu$ M の蛍光消光性ペプチド基質、MCA-Pro-Leu-Ala-Glu-Ala-Val-DPA-Arg-Ser-Ser-Ser-Arg-NH<sub>2</sub> を 20  $\mu$ L 添加して反応を開始させた。反応開始直後の蛍光強度 (励起 320/蛍光 405 nm) と 37°C で 30 分反応させた後の蛍光強度を測定し、それらの蛍光強度の差を酵素活性の指標とした。各阻害剤濃度での阻害率 (%) を算出し、用量反応曲線から IC<sub>50</sub> 値を求めた。この IC<sub>50</sub> 値と、あらかじめ求めておいた TACE の基質に対する K<sub>m</sub> 値からデータ処理ソフトウェア (商標名: GraphPad Prism、GraphPad Software, Inc.) を用いて K<sub>i</sub> 値を計算した。

### 3. 試験結果

試験結果を表 1 に示す。

(表 1)

供試化合物	Ki (nM)			
	MMP1	MMP3	MMP9	TACE
本発明化合物 (a)	>850	>650	>790	4.3
本発明化合物 (b)	>850	>650	>790	9.4
本発明化合物 (c)	>850	>650	>790	2.4
本発明化合物 (d)	>850	490	>790	3.4
本発明化合物 (e)	>850	>650	>790	8.5
本発明化合物 (f)	>850	>650	>790	18

本発明化合物はいずれも T A C E に対して選択的に阻害効果を発揮する。

### 5 【実施例】

以下に参考例および実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

#### 参考例 1

#### 4- (プロモープチ-2-イニルオキシ) -tert. -ブチルジメチルシリランの製造:

- 10 (1) 4- (tert. -ブチルジメチルシリニルオキシ) -ブチ-2-イン-1-オール:

ブチ-2-イン-1,4-ジオール (5 g) を DMF (60 mL) に溶解し、イミダゾール (11.07 g) を加え、続いて氷冷攪拌下に tert. ブチルジメチルシリルクロリド (8.75 g) を加え、室温で一夜攪拌した。次  
 15 いで、エーテル (500 mL) を加え、水洗し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: シクロヘキサン = 1 : 4 → 1 : 3) にて精製して標記化合物 (4.38 g) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.12 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 20 1H), 4.2-4.3 (m, 2H), 4.35 (d, 1H,  $J = 1.0$  Hz).

(2) 4-(ブロモブチ-2-イニルオキシ)-tert.-ブチルジメチルシラン:

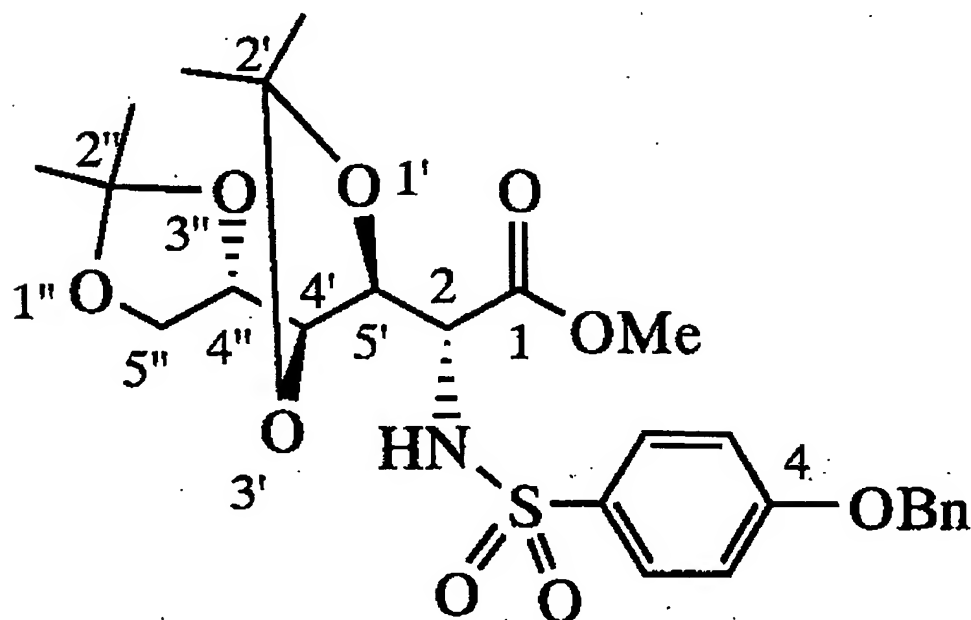
上記(1)の化合物(1.5 g)を塩化メチレン(40 mL)に溶解し、  
 PPh<sub>3</sub>(2.95 g)を加え、続いてカーボンテトラブロミド(3.73 g)を加え、室温で30分攪拌した。次いで、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:シクロヘキサン=1:4)にて精製して標記化合物(2.45 g)をシロップとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.13 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 3.96 (s, 2H), 4.37 (s, 2H).

#### 実施例 1

(3aS, 4R, 7S, 7aS)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼン  
スルホニル)-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ-[1,3]  
ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸メチルエステルの製造:

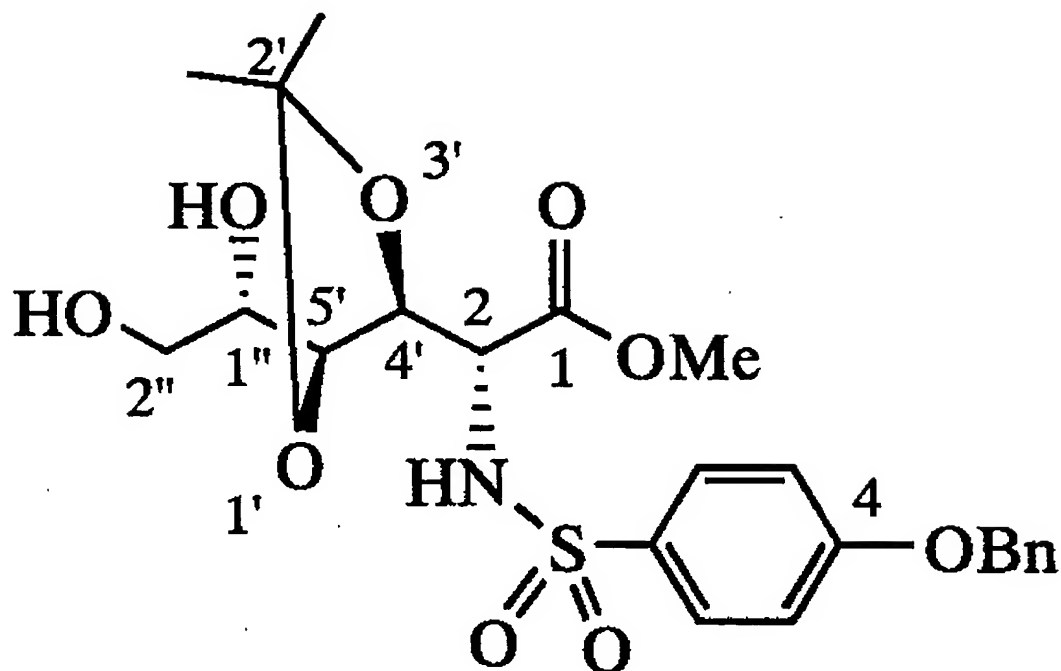
(1) (2R, 4'R, 4''S, 5'S)-(ベンジルオキシベンゼンスルホニルアミノ)-(2', 2', 2'', 2''-テトラメチル-[4', 4'']ビス[[1, 3]ジオキソラニル]-5'-イル)-酢酸メチルエステル:



公知化合物[(2R, 4'R, 4''S, 5'S)-アジド-(2', 2', 2'', 2''-テトラメチル-[4', 4'']ビス[[1, 3]ジオキソラニル]-5'-イル)-酢酸メチルエステル、49.5 g]を酢酸エチル(300 mL)に溶解し、10% Pd/C(4.7 g)を加え、水素加圧下40℃で4時間  
 5 攪拌した。次いで、触媒を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をDMF(450 mL)に溶解し、DMA P(19.2 g)およびp-ベンジルオキシベンゼンスルホニルクロリド(44.4 g)を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、反応液に酢酸エチル(700 mL)を加え、1規定塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、  
 10 溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:シクロヘキサン=1:2)にて精製して標記化合物(65 g)を無色の結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.9-4.05 (m, 3H), 4.1-4.2 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 5.57 (d, 1H,  $J = 6.7$  Hz), 7.04 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.35-7.45 (m, 5H), 7.79 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz).  
 15

(2) (1''S, 2R, 4'S, 5'R)-(4-ベンジルオキシベンゼンスルホニルアミノ)-[5'-(1''; 2''-ジヒドロキシーエチル)-2', 2'-ジメチル-[1, 3]ジオキソラン-4'-イル]-酢酸メチルエステル:

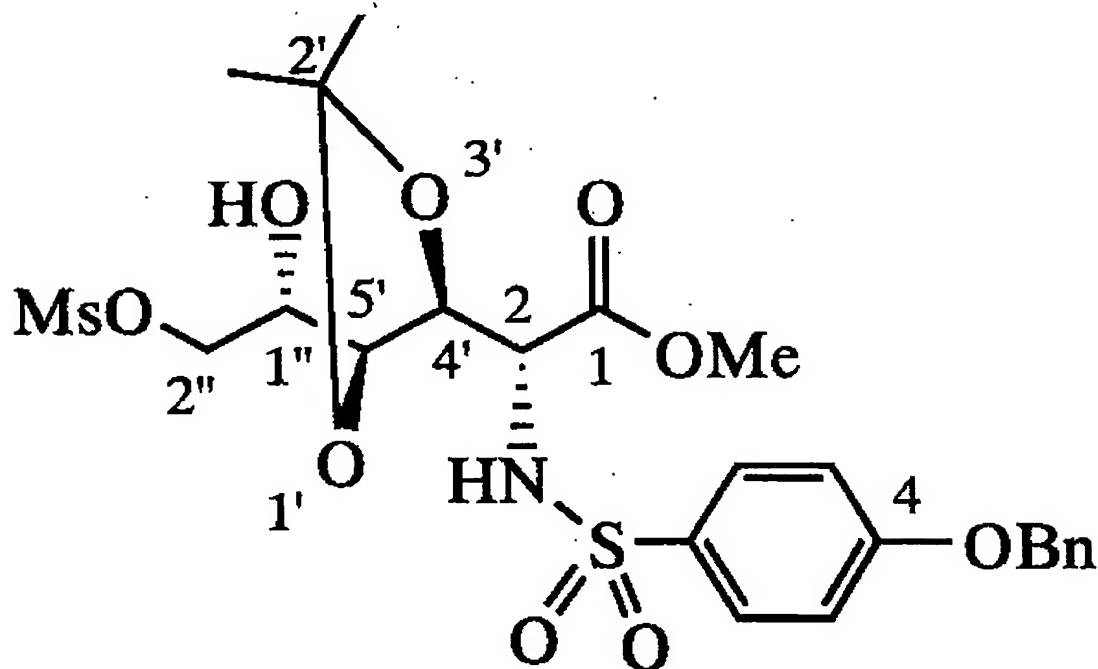


上記(1)の化合物(65g)をアセトニトリル(500mL)に溶解し、  
 CeCl<sub>3</sub> (90.4g) およびシュウ酸(545mg)を加え、室温で1  
 時間攪拌した。次いで、炭酸ナトリウムを反応液が中性になるまで加えた後  
 5 不溶物を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液と洗液をあわせ、減圧下に溶  
 媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(酢  
 酸エチル：シクロヘキサシ=1：1→3：2、続いてクロロホルム：メタノ  
 ール=10：1)にて精製して標記化合物(29.9g)を得、原料(18.  
 5g)を回収した。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.55 (bs, 1H),  
 3.32 (bs, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 3.85-3.9 (m, 1H), 4.00 (t,  
 1H, J = 7.0 Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.25-4.3 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.12  
 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.78 (d,  
 2H, J = 8.9 Hz).

15 (3) (1' ' R, 2 R, 4' S, 5' R) - (4 - ベンジルオキシベンゼンスル  
 ホニルアミノ) - [5' - (1'' - ヒドロキシ - 2'' - メタンスルホニルオ  
 キシ - エチル) - 2', 2' - ジメチル - [1, 3] ジオキソラン - 4' - イ

ル] 酢酸メチルエステル:



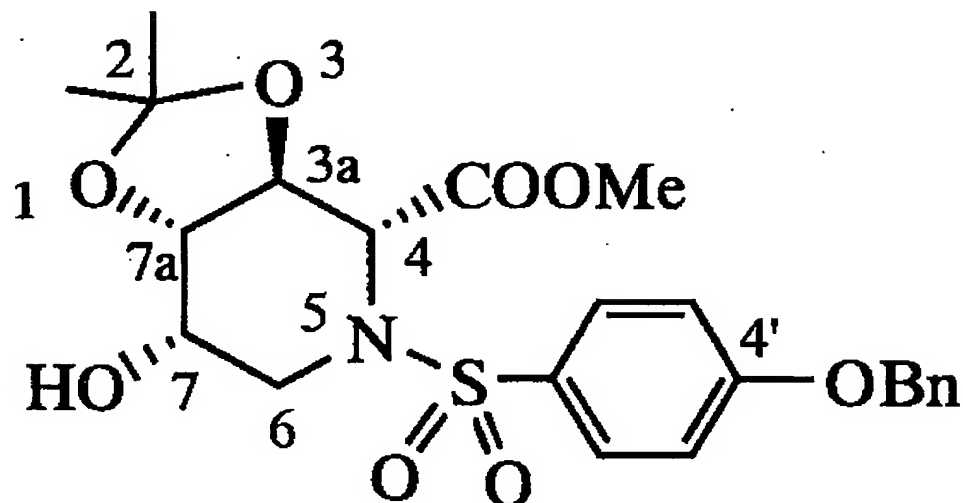
上記 (2) の化合物 (38.9 g) を塩化メチレン (320 mL) に溶解し、トリエチルアミン (8.7 g) を加え、 $-40^{\circ}\text{C}$  に冷却後メシルクロリド (8.96 g) / 塩化メチレン (10 mL) をすみやかに滴下して同温で 30 分間攪拌した。次いで、反応液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: シクロヘキサン = 1 : 2  $\rightarrow$  1 : 1  $\rightarrow$  2 : 1  $\rightarrow$  4 : 1) にて精製して標記化合物 (19.8 g) を得、原料 (9.9 g) を回収した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.31 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.97 (dd, 1H,  $J = 6.8, 8.6$  Hz), 4.17 (dd, 1H,  $J = 4.8, 8.4$  Hz), 4.26 (dd, 1H,  $J = 4.9, 6.7$  Hz), 4.30 (dd, 1H,  $J = 6.1, 11.1$  Hz), 4.50 (dd, 1H,  $J = 2.3, 11.1$  Hz), 5.15 (s, 2H), 5.73 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.06 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.78 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz).

(4) (3aS, 4R, 7S, 7aS) - 5 - (4' - ベンジルオキシベンゼンス



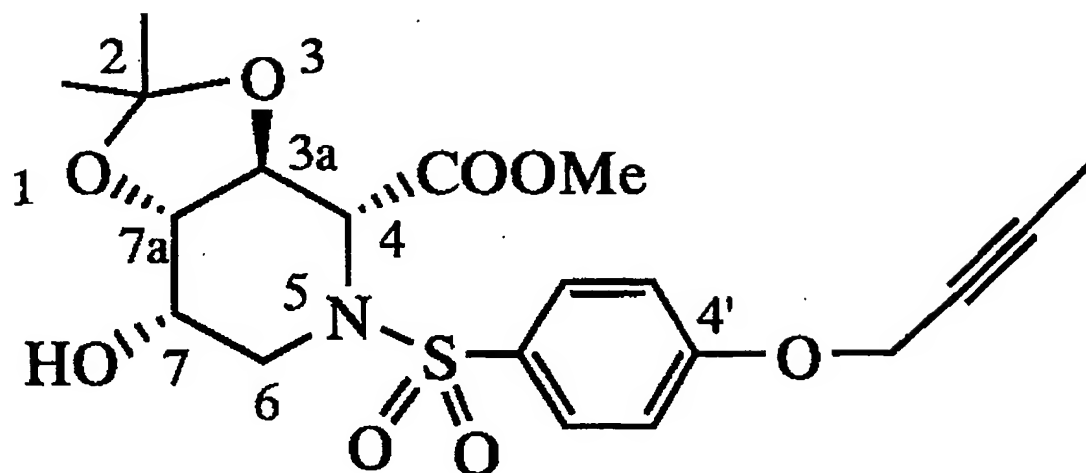
ルホニル) - 7 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - ヘキサヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル :



上記 (3) の化合物 (24. 1 g) を DMF (200 mL) に溶解し、炭  
 5 酸カリウム (5. 8 g) を加え、50℃で1. 5時間攪拌した。次いで、反  
 応液に酢酸エチル (700 mL) を加え、水 (×2) および飽和食塩水で洗  
 浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧下に留去した。得られ  
 た残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : シクロヘ  
 キサン = 1 : 2 → 2 : 3) にて精製して標記化合物 (12. 8 g) をシロッ  
 10 プとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.44 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.27 (bs, 1H),  
 3.21 (dd, 1H,  $J$  = 5.8, 14.7 Hz), 3.48 (dd, 1H,  $J$  = 4.5, 9.8 Hz), 3.72  
 (s, 3H), 3.88 (d, 1H,  $J$  = 7.2, 14.7 Hz), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.35-4.4 (m,  
 1H), 4.43 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz), 5.13 (s, 2H), 7.05 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz),  
 15 7.3-7.45 (m, 5H), 7.79 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz).

(5) (3aS, 4R, 7S, 7aS) - 5 - (4' - プチ - 2' - イニルオキシ  
 ベンゼンスルホニル) - 7 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - ヘキサヒドロ  
 [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸メチルエステ  
 ル :



上記(4)の化合物(2.13g)を酢酸エチル(20mL)に溶解し、10%Pd/C(200mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。次いで、触媒を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した後得られた残渣を塩化メチレン(30mL)に溶解し、1-ブロモ-2-ブチン(655mg)および酸化銀(1.35g)を加え、窒素雰囲気下一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去し濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:シクロヘキサン=1:2→2:3)にて精製して標記化合物(2.3g)をシロップとして得た。

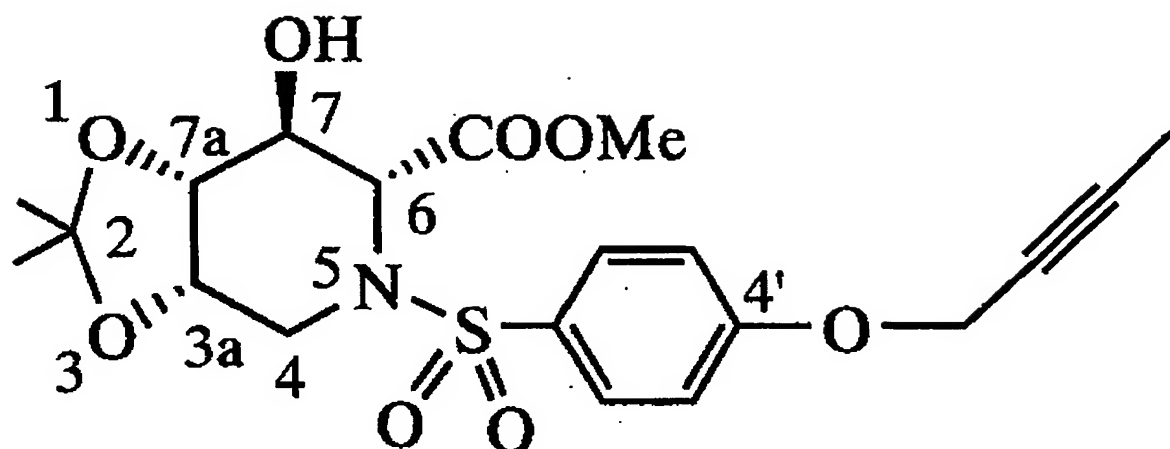
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.46 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.88 (t, 3H,  $J = 2.3$  Hz), 2.24 (s, 1H), 3.23 (dd, 1H,  $J = 5.8, 14.7$  Hz), 3.50 (dd, 1H,  $J = 4.5, 9.8$  Hz), 3.76 (s, 3H), 4.05-4.2 (m, 2H), 4.4-4.45 (m, 1H), 4.46 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 4.73 (q, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 7.07 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz).

## 15 実施例 2

(2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼン  
スルホニル)-4,5-ジヒドロキシ-3-メトキシピペリジン-2-カルボ  
ン酸ヒドロキサミドの製造:

(1) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベン  
ゼンスルホニル)-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ  
[1,3]ジオキサロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステ

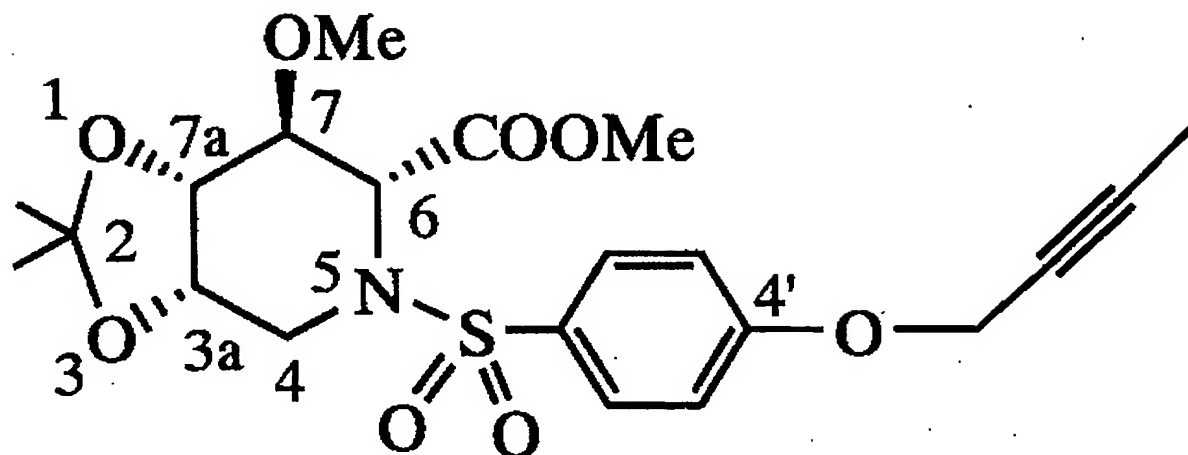
ル：



実施例 1 の化合物 (4.3 g) をメタノール (40 mL) に溶解し、陽イオン交換樹脂 (ムロマック、8.5 g) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を DMF (50 mL) に溶解し、DMP (10 g) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (150 mg) を加え、室温で一夜攪拌後、50℃で4.5時間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：n-ヘキサン=2：3→1：1) にて精製して標記化合物 (3.48 g) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.88 (t, 3H,  $J=2.3$  Hz), 2.50 (d, 1H,  $J=6.5$  Hz), 3.23 (dd, 1H,  $J=9.2, 13.6$  Hz), 3.66 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H,  $J=7.3, 13.6$  Hz), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.73 (q, 2H,  $J=2.3$  Hz), 7.05 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 7.81 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz).

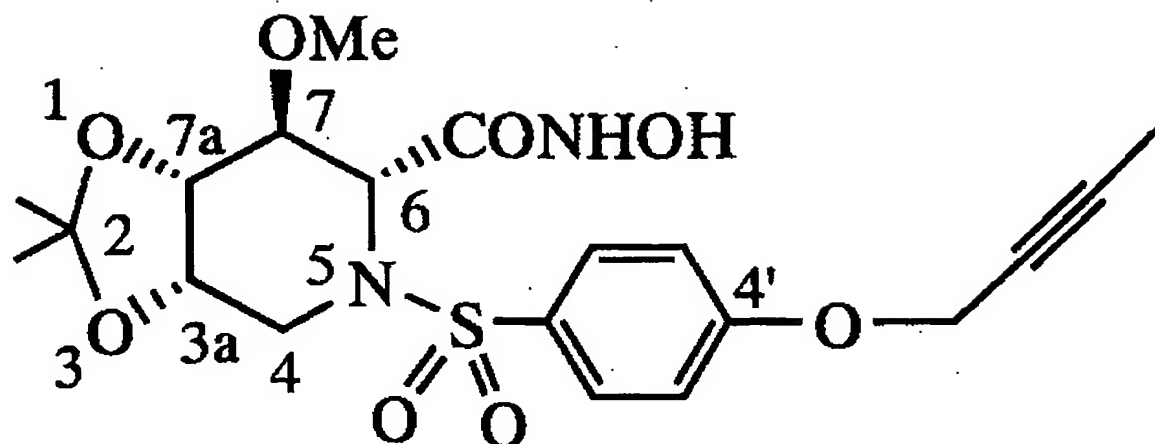
(2) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-7-メトキシ-2,2-ジメチルヘキサヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル：



上記(1)の化合物(960mg)を塩化メチレン(18mL)に溶解し、  
 よう化メチル(3.1g)および酸化銀(1.51g)を加え、窒素雰囲気  
 下室温で5日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮し  
 5 た。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：  
 $n$ -ヘキサン=1:3→1:2)にて精製して標記化合物(775mg)を  
 シロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.88 (t, 3H,  
 $J = 2.3 \text{ Hz}$ ), 3.26 (dd, 1H,  $J = 8.0, 13.3 \text{ Hz}$ ), 3.48 (s, 3H), 3.63 (dd,  
 10 1H,  $J = 6.6, 13.3 \text{ Hz}$ ), 3.69 (s, 3H), 4.1-4.2 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H),  
 4.72 (q, 2H,  $J = 2.3 \text{ Hz}$ ), 4.79 (d, 1H,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ ), 7.05 (d, 2H,  $J = 9.0$   
 Hz), 7.86 (d, 2H,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ).

(3) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-エチン-2'-イニルオキシベン  
 ソルホニル)-7-メトキシ-2,2-ジメチルヘキサヒドロ-[1,  
 15 3]ジオキサロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキサミド:



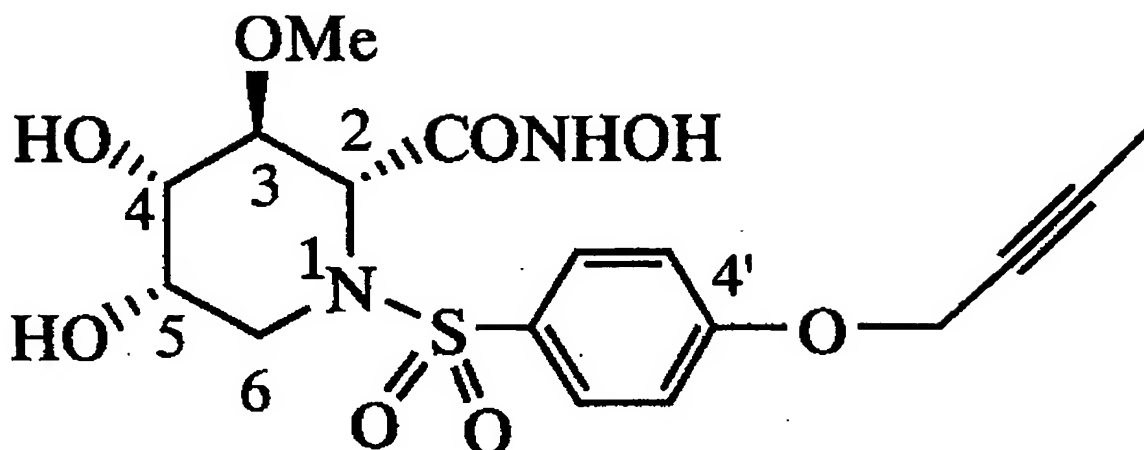
上記 (2) の化合物 (730 mg) をメタノール (12 mL) に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液 (3 mL) およびシアン化ナトリウム (79 mg) を加え、室温で4日間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、  
 5 得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 60 : 1 → 50 : 1 → 40 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (356 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.18 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.2-3.35 (m, 1H), 3.6-3.75 (m, 3H), 3.76 (d, 1H,  $J$   
 10 = 7.1 Hz), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.87 (d, 2H,  $J$  = 2.2 Hz), 7.12 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz), 7.75 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz), 9.05 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

TOF-Mass : 477 (M+Na), 493 (M+K)

$[\alpha]_D^{36}$  (c=0.1, MeOH)

(4) (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベン  
 15 ゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロキシー-3-メトキシピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド :



上記 (3) の化合物 (270 mg) をメタノール (10 mL) に溶解し、陽イオン交換樹脂 (ムロマック、1.1 g) を加え、室温で2日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 → 30 : 1 → 10 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (111 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.84 (t, 3H,  $J = 2.3$  Hz), 3.16 (s, 3H), 3.61 (bs, 1H), 3.68 (bs, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.74 (bs, 1H), 4.84 (q, 2H,  $J = 2.3$  Hz), 4.91 (bs, 1H), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.72 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 8.87 (bs, 1H), 10.63 (s, 1H).

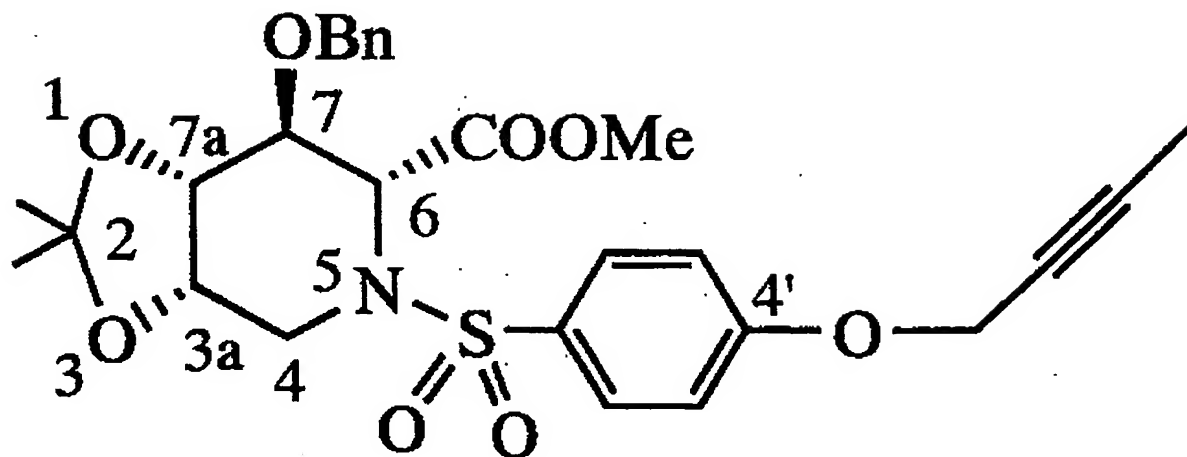
TOF-Mass : 437 (M+Na), 453 (M+K)

$[\alpha]_D^{45^\circ}$  (c=0.1, MeOH)

### 実施例 3

15 (2R, 3S, 4S, 5S)-3-ベンジルオキシ-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミドの製造 :

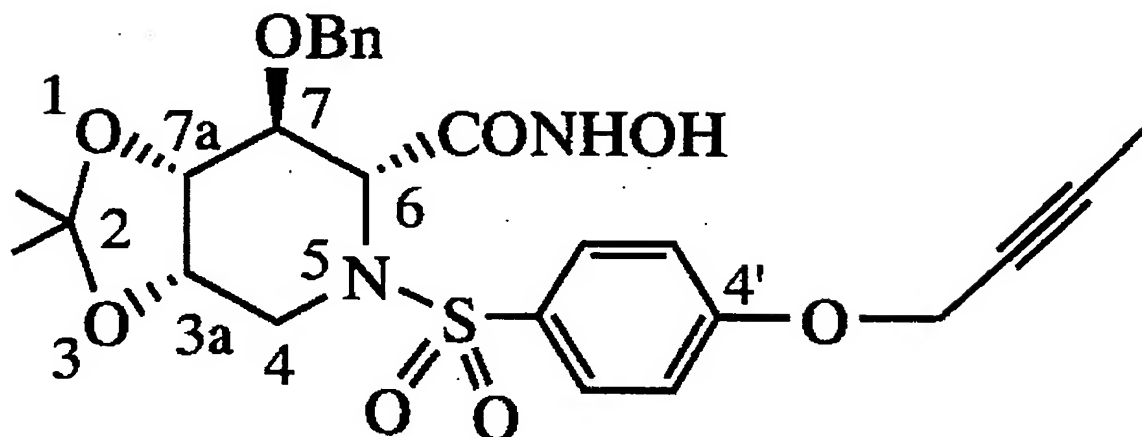
(1) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-7-ベンジルオキシ-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ-[1,3]ジオキサロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル :



実施例 2 の (1) の化合物 (1.59 g) を塩化メチレン (15 mL) に溶解し、ベンジルブロミド (1.86 g) および酸化銀 (3.34 g) を加え、窒素雰囲気下室温で 6 日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 3 → 1 : 2) にて精製して標記化合物 (1.75 g) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.87 (t, 3H,  $J = 2.3$  Hz), 3.32 (dd, 1H,  $J = 7.7, 13.3$  Hz), 3.63 (dd, 1H,  $J = 6.3, 13.3$  Hz), 3.68 (s, 3H), 4.19 (dd, 1H,  $J = 3.4, 5.9$  Hz), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.37 (t, 1H,  $J = 3.3$  Hz), 4.58 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz), 4.68 (q, 2H,  $J = 2.3$  Hz), 4.76 (d, 1H,  $J = 11.4$  Hz), 4.85 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz), 6.97 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.85 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz).

(2) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-7-ベンジルオキシ-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチルヘキサヒドロ-[1,3]ジオキサロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキサミド:



上記 (1) の化合物 (1.75 g) をメタノール (25 mL) に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液 (5 mL) およびシアン化ナトリウム (1.62 mg) を加え、室温で3日間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=30：1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (247 mg) をアモルファスとして得、原料 (252 mg) を回収した。

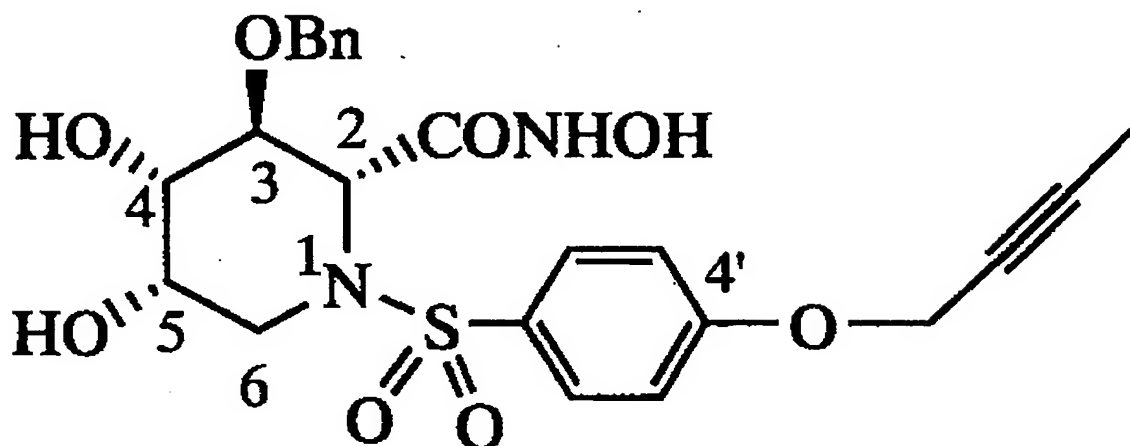
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.20 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.81 (t, 3H,  $J = 2.3$  Hz), 3.63 (dd, 1H,  $J = 5.7, 13.6$  Hz), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.9-3.95 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.43 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 4.56 (d, 1H,  $J = 11.5$  Hz), 4.83 (q, 2H,  $J = 2.3$  Hz), 7.11 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.83 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 9.08 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

TOF-Mass : 553 ( $\text{M}+\text{Na}$ ), 569 ( $\text{M}+\text{K}$ )

$[\alpha]_D^{25}$  13° ( $c=0.1$ , MeOH)

(3) (2R, 3S, 4S, 5S)-3-ベンジルオキシ-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド :





上記(2)の化合物(180mg)をメタノール(15mL)に溶解し、陽イオン交換樹脂(ムロマック、1g)を加え、室温で一夜攪拌した後さらに50℃で3時間攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=50：1→40：1→30：1→20：1→10：1)にて精製後凍結乾燥して標記化合物(59mg)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.82 (s, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.48 (d, 1H,  $J=12.0$  Hz); 4.56 (d, 1H,  $J=12.0$  Hz), 4.77 (bs, 2H), 6.92 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.71 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 8.91 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).

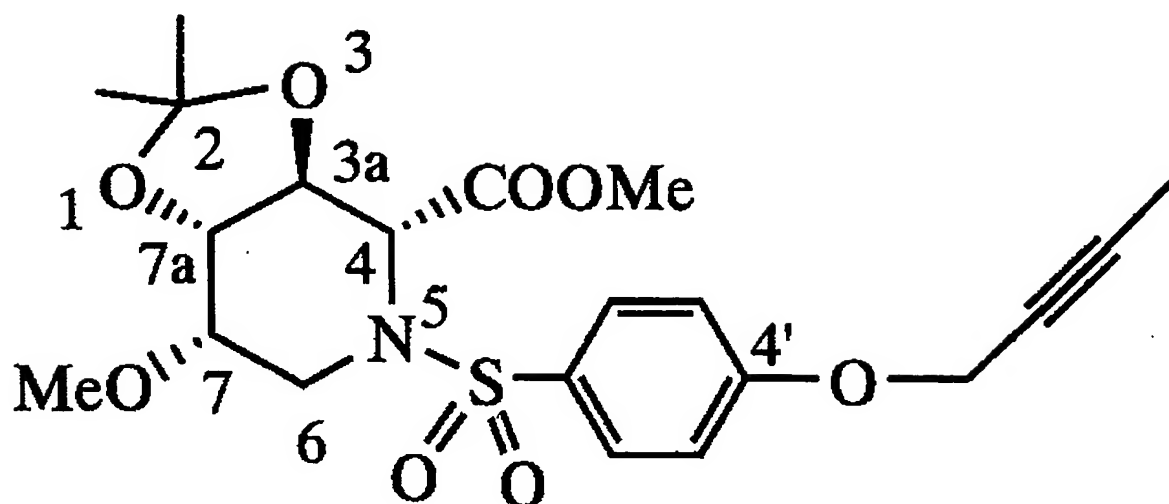
TOF-Mass : 513 (M+Na), 529 (M+K)

$$[\alpha]_D \quad 11^\circ \quad (c=0.1, \text{ MeOH})$$

### 实施例 4

15 (2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 1 - (4' - ブチ - 2' - イニルオキシベンゼン  
スルホニル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシピペリジイン - 2 - カルボ  
ン酸ヒドロキサミドの製造:

(1) (3aS, 4R, 7S, 7aS) - 5 - (4' - ブチ - 2' - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - ヘキサヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 4 - カルボン酸メチルエステル:

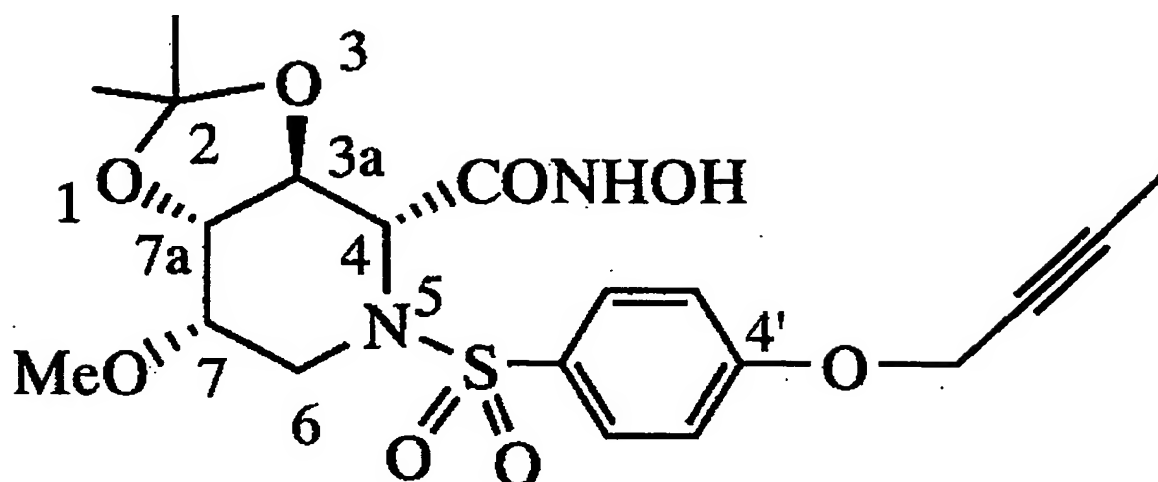


実施例 1 の化合物 (1.0 g) を塩化メチレン (15 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (3.2 g) および酸化銀 (1.58 g) を加え、窒素雰囲気下室温で 4 日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。

- 5 得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : シクロヘキサン = 1 : 3 → 1 : 2) にて精製して標記化合物 (852 mg) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.44 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.88 (t, 3H,  $J = 2.3$  Hz), 3.38 (dd, 1H,  $J = 5.1, 14.3$  Hz), 3.45 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.95-4.0 (m, 2H), 4.73 (q, 2H,  $J = 2.3$  Hz), 7.08 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz), 7.83 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz).

(2) (3aS, 4R, 7S, 7aS)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-7-メトキシ-2,2-ジメチルヘキサヒドロ[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキサミド:



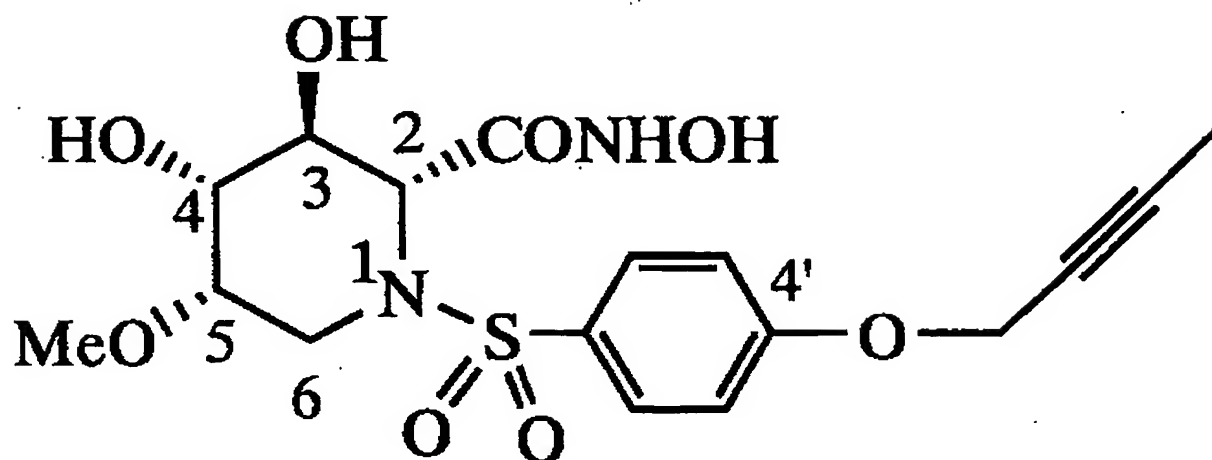
上記 (1) の化合物 (852 mg) をメタノール (20 mL) に溶解し、50% ヒドロキシルアミン水溶液 (5 mL) およびシアン化ナトリウム (92 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、  
 5 得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (730 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.23 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.84 (t, 3H,  $J = 2.2$  Hz), 2.96 (dd, 1H,  $J = 4.0, 10.0$  Hz), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.72  
 10 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz), 3.75 (d, 1H,  $J = 6.5$  Hz), 4.02 (t, 1H,  $J = 9.5$  Hz), 4.88 (t, 2H,  $J = 2.2$  Hz), 7.17 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.83 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 9.10 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

TOF-Mass : 477 ( $M + \text{Na}$ ), 493 ( $M + \text{K}$ )

$[\alpha]_D^{33}$  (c=0.1, MeOH)

15 (3) (2R, 3S, 4R, 5S) - 1 - (4' - プチ - 2' - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メトキシピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロキサミド :



上記 (2) の化合物 (500 mg) をメタノール (15 mL) に溶解し、陽イオン交換樹脂 (ムロマック、2 g) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 → 40 : 1 → 30 : 1 → 20 : 1 → 10 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (370 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.84 (t, 3H,  $J = 2.2$  Hz), 3.14 (s, 3H), 3.2-3.5 (m, 4H), 3.48 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 4.84 (bs, 2H), 4.91 (bs, 1H), 5.29 (bs, 1H), 7.08 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.79 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 8.83 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

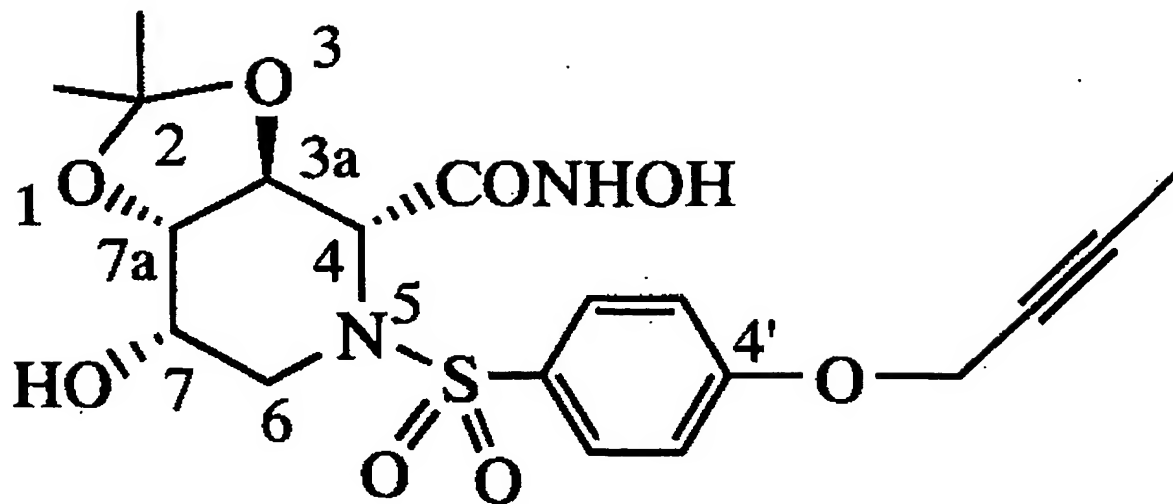
TOF-Mass : 437 (M+Na), 453 (M+K)

$[\alpha]_D -4^\circ$  (c=0.1, MeOH)

#### 実施例 5

15 (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼン  
スルホニル)-3,4,5-トリヒドロキシーピペリジン-2-カルボン酸ヒ  
ドロキサミドの製造 :

(1) (3aS, 4R, 7S, 7aS)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベン  
 ゼンスルホニル)-7-ヒドロキシー-2,2-ジメチルーヘキサヒドロ  
 20 [1,3]ジオキサロ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキサミ  
 ド :



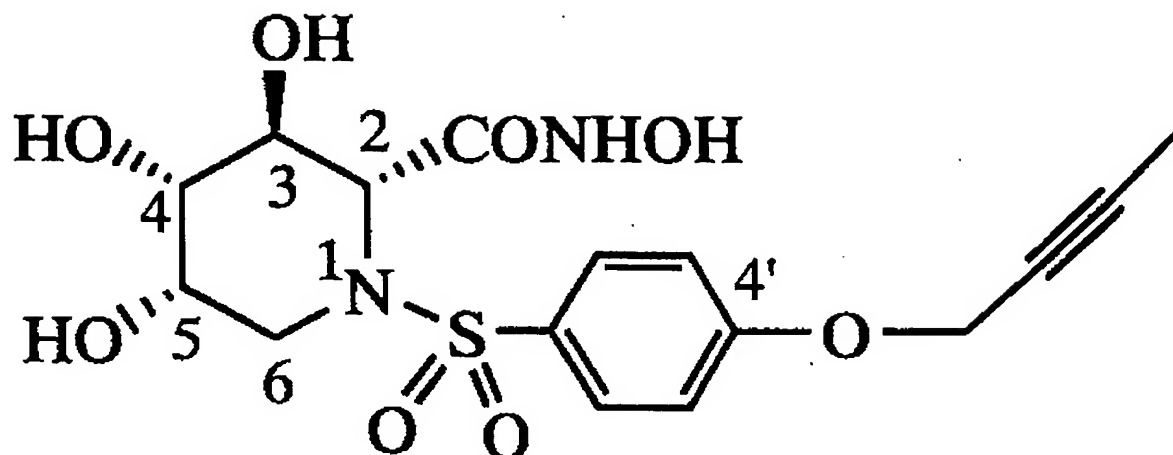
実施例 1 の化合物 (480 mg) をメタノール (8 mL) に溶解し、50%  
 ヒドロキシルアミン水溶液 (3 mL) およびシアン化ナトリウム (54 mg)  
 を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた  
 5 残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノー  
 ル = 50 : 1 → 40 : 1 → 30 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (2  
 10 10 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.83 (t,  
 3H,  $J = 2.1$  Hz), 2.76 (dd, 1H,  $J = 4.5, 10.0$  Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J = 6.0,$   
 10 14.6 Hz), 3.74 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz), 3.80 (dd, 1H,  $J = 6.9, 14.5$  Hz), 4.0-4.1  
 (m, 2H), 4.8-4.95 (m, 2H), 5.2 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.9$   
 Hz), 7.84 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 9.09 (s, 1H), 10.93 (s, 1H).

TOF-Mass : 463 ( $M + \text{Na}$ ), 479 ( $M + \text{K}$ )

$[\alpha]_D^{25}$  52° ( $c = 0.1$ , MeOH)

15 (2) (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベン  
 ゼンスルホニル)-3,4,5-トリヒドロキシーピペリジン-2-カルボン  
 酸ヒドロキサミド:



上記 (1) の化合物 (156 mg) をメタノール (8 mL) に溶解し、陽イオン交換樹脂 (ムロマック、1 g) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中  
5 圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 30 : 1 → 10 : 1 → 5 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (120 mg) をアモルファスとして得た。

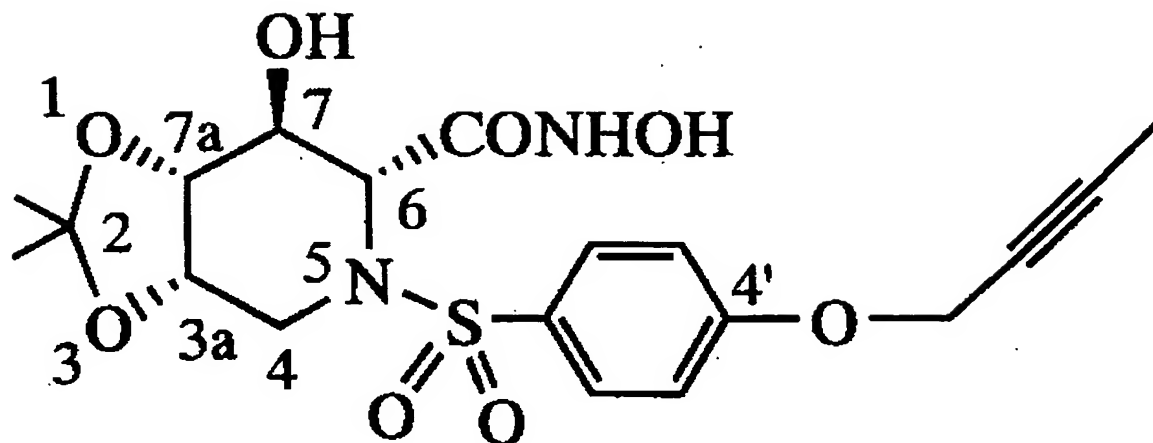
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 1.84 (s, 3H), 3.19 (dd, 1H,  $J = 4.5$ , 12.8 Hz), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.7 (bs, 1H), 4.83  
10 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 7.07 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.80 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz); 8.86 (bs, 1H), 10.59 (s, 1H).

TOF-Mass : 423 ( $M + \text{Na}$ ), 439 ( $M + \text{K}$ )

$[\alpha]_D^{30}$  ( $c = 0.1$ , MeOH)

#### 実施例 6

15 (3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼン  
スルホニル)-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ-[1,3]  
ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキサミドの製造:



実施例 2 の (1) の化合物 (642 mg) をメタノール (30 mL) に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液 (6 mL) およびシアン化ナトリウム (72 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=50：1→30：1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (350 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.17 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 3.16 (d, 1H,  $J=8.2$  Hz), 3.74 (dd, 1H,  $J=6.3, 13.8$  Hz), 3.83 (dd, 1H,  $J=7.9, 13.5$  Hz), 4.0-4.1 (m, 1H), 4.8-4.9 (m, 2H), 5.76 (d, 1H,  $J=5.5$  Hz), 7.14 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 7.83 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 8.98 (s, 1H), 10.56 (s, 1H).

TOF-Mass : 463 (M+Na), 479 (M+K)

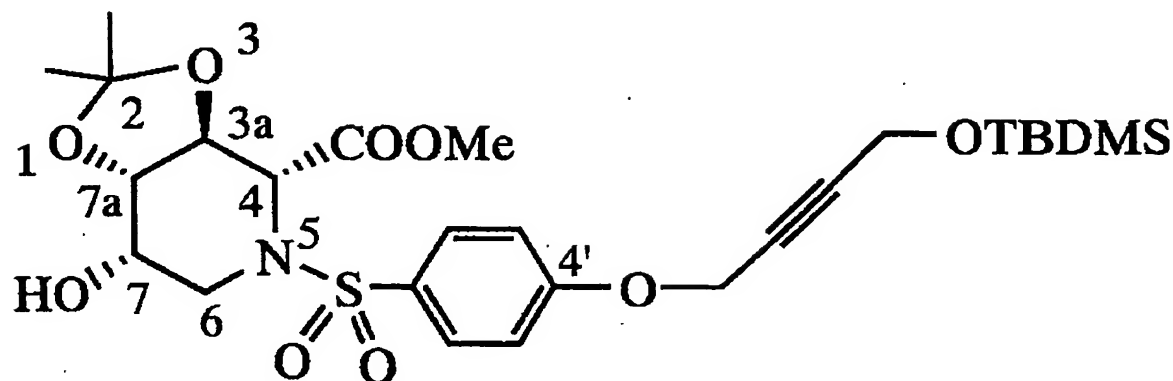
$[\alpha]_D^{50}$  (c=0.1, MeOH)

#### 15 実施例 7

(2R, 3S, 4S, 5S)-3, 4, 5-トリヒドロキシ-1-[4'-  
(4''-ヒドロキシブチ-2'-イニルオキシ)ベンゼンスルホニル]-  
ピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミドの製造:

(1) (3aS, 4R, 7S, 7aS)-5-[4'-[4''-(tert. ブチルジメチルシリニルオキシ)-ブチ-2'-イニルオキシ]ベンゼンスルホニル]-7-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-ヘキサヒドロ-[1, 3]ジオ

キソロ [4, 5-*c*] ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル:



実施例 1 の (4) の化合物 (767 mg) を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、10% Pd/C (92 mg) を加え、水素雰囲気下 40℃ で 2.5 時間攪拌した。次いで、触媒を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した後得られた残渣を塩化メチレン (12 mL) に溶解し、(4-ブロモブチ-2-イニルオキシ)-tert.ブチルジメチルシラン (550 mg) および酸化銀 (484 mg) を加え、窒素雰囲気下一夜攪拌した。更に、(4-ブロモブチ-2-イニルオキシ)-tert.ブチルジメチルシラン (366 mg) および酸化銀 (322 mg) を加え、50℃ で 3 時間攪拌した。次いで、不溶物を濾去し濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:シクロヘキサン=1:3→2:3) にて精製して標記化合物 (393 mg) をシロップとして得た。

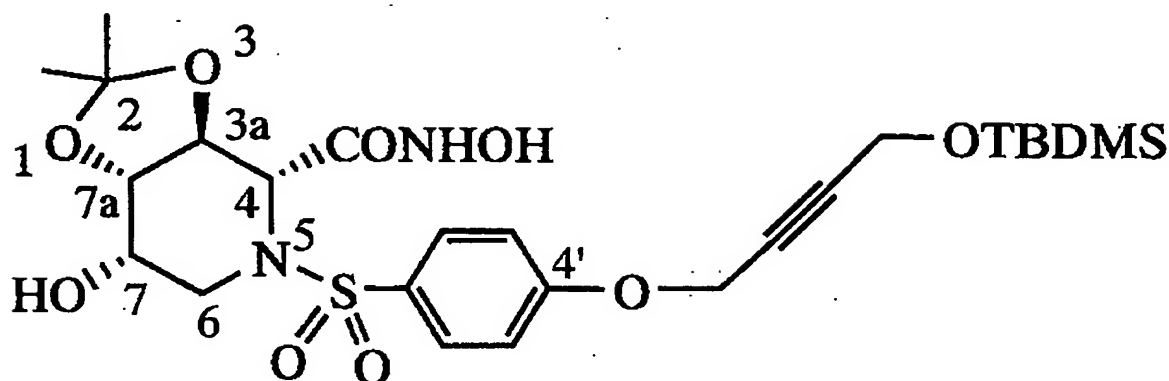
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 3.22 (dd, 1H,  $J = 5.7, 14.7$  Hz), 3.49 (dd, 1H,  $J = 4.3, 9.7$  Hz), 3.75 (s, 3H), 3.85 (dd, 1H,  $J = 7.1, 14.7$  Hz), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.43 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz), 4.80 (s, 2H), 7.06 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.81 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz).

TOF-Mass: 592 ( $\text{M} + \text{Na}$ ), 608 ( $\text{M} + \text{K}$ )

(2) (3aS, 4R, 7S, 7aS)-5-[4'-[4''-(tert.ブチルジメチルシリニルオキシ)-ブチ-2'-イニルオキシ]ベンゼンスルホンイル]-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチルヘキサヒドロ-[1,3]ジオ



キソロ [4, 5 - c] ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキサミド :

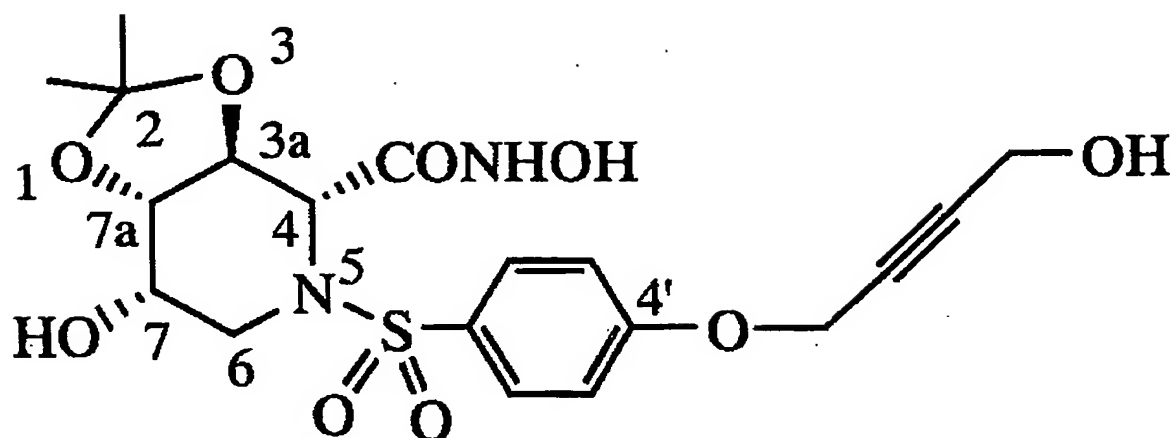


上記 (1) の化合物 (378 mg) をメタノール (15 mL) に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液 (3 mL) およびシアン化ナトリウム (32 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 → 30 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (227 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.04 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.78 (dd, 1H,  $J = 4.4, 9.6$  Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J = 5.8, 14.5$  Hz), 3.34 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.23 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz), 7.17 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 9.11 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

TOF-Mass : 593 ( $M+\text{Na}$ ); 609 ( $M+\text{K}$ )

(3) (3aS, 4R, 7S, 7aS)-7-ヒドロキシー-5-[4'-(4''-ヒドロキシーブチ-2'-イニルオキシ)ベンゼンスルホニル]-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-4-カルボン酸ヒドロキサミド :

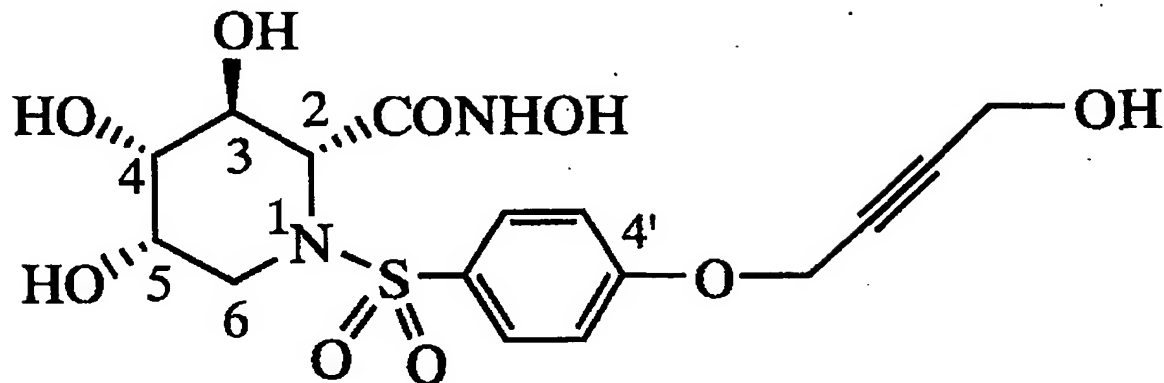


上記(2)の化合物(217mg)をTHF(5mL)に溶解し、酢酸(6  
2mg)を加えた後、TB AF(1mL)を加え、室温で3時間攪拌した。  
次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムク  
5 ロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1→25:1→10:  
1)にて精製後凍結乾燥して標記化合物(151mg)をアモルファスとし  
て得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.22 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 2.79 (dd,  
1H,  $J=4.4, 10.0$  Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J=5.8, 14.5$  Hz), 3.7-3.85 (m, 2H),  
10 4.0-4.1 (m, 2H), 4.10 (d, 1H,  $J=5.9$  Hz), 4.97 (s, 2H), 5.23 (d, 1H,  
 $J=4.5$  Hz), 5.27 (t, 1H,  $J=5.9$  Hz), 7.17 (d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 7.83  
(d, 2H,  $J=8.9$  Hz), 9.11 (s, 1H), 10.92 (s, 1H).

TOF-Mass: 479 ( $\text{M}+\text{Na}$ ), 495 ( $\text{M}+\text{K}$ )

(4) (2R, 3S, 4S, 5S)-3,4,5-トリヒドロキシ-1-[4'-  
15 (4''ヒドロキシブチ-2'-イニルオキシ)ベンゼンスルホニル]-  
ピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド:



上記 (3) の化合物 (120 mg) をメタノール (10 mL) に溶解し、陽イオン交換樹脂 (ムロマック、2.4 g) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1 → 5 : 1 → 4 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (26 mg) をアモルファスとして得た。

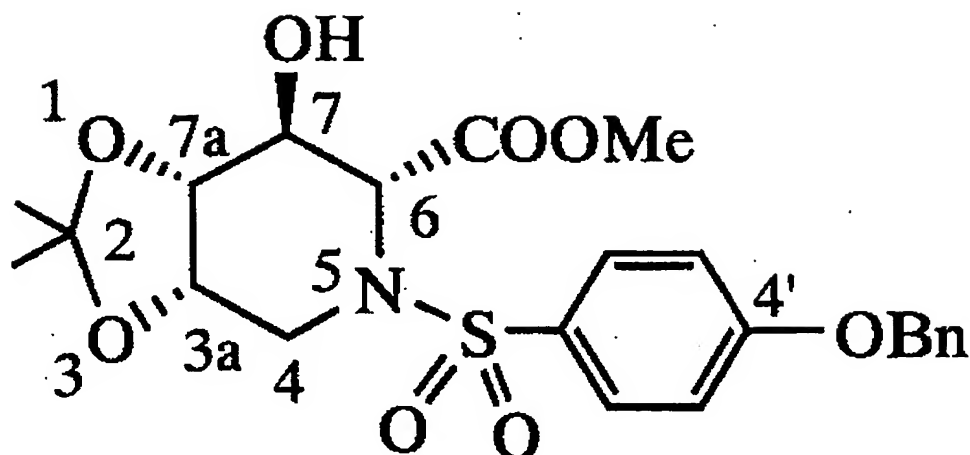
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.19 (dd, 1H,  $J = 4.7, 12.4$  Hz), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 2H), 4.05 (bs, 1H), 4.12 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 4.26 (s, 1H), 4.67 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz), 4.89 (bs, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 7.09 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.79 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 8.86 (s, 1H), 10.59 (bs, 1H).

TOF-Mass : (M+Na), (M+K)

#### 実施例 8

15 (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロキシ-3-イソプトキシピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミドの製造 :

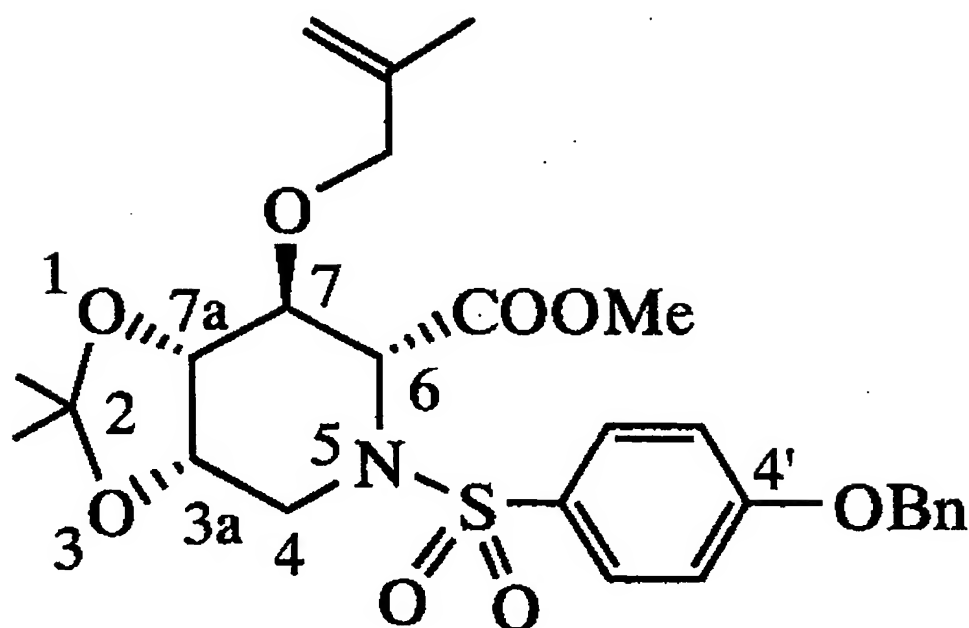
(1) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-ベンジルオキシベンゼンスルホニル)-7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ-[1,3]ジ  
20 オキソロ[4;5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル :



実施例 1 の (4) の化合物 (4.8 g) をメタノール (70 mL) に溶解し、陽イオン交換樹脂 (ムロマック、10.4 g) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣を DMF (40 mL) に溶解し、DMP (10.7 mL) および p-トル  
 5 エンスルホン酸一水和物 (84 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、反応液に酢酸エチル (100 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチ  
 10 ル：シクロヘキサン = 2 : 3) にて精製して標記化合物 (3.62 g) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.27 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 2.92 (bs, 1H), 3.21 (dd, 1H,  $J$  = 8.9, 13.5 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.80 (dd, 1H,  $J$  = 7.1, 13.4 Hz), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.38 (dt, 1H,  $J$  = 7.0, 7.8 Hz), 4.52 (bs, 1H), 4.58 (d, 1H,  $J$  = 4.1 Hz), 7.04 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.80 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz).

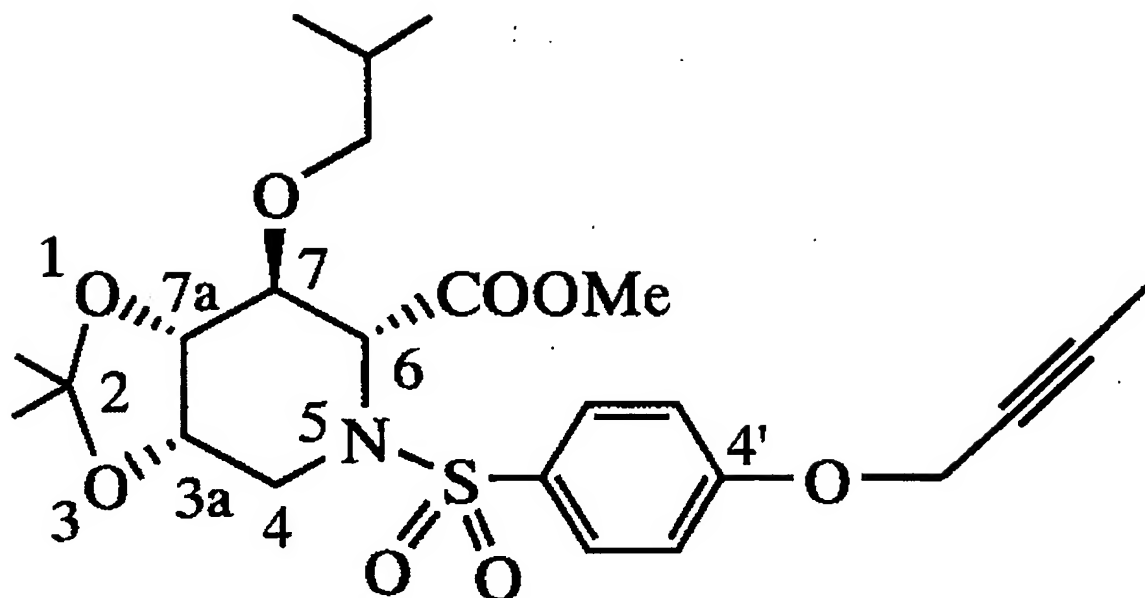
(2) (3aS, 6R, 7S, 7aR) - 5 - (4'-ベンジルオキシベンゼンスルホン  
 ホニル) - 2,2-ジメチル - 7 - (2''-メチルアリルオキシ) - ヘキサ  
 ヒドロ - [1,3] ジオキソロ [4,5-c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチ  
 20 ルエステル :



上記(1)の化合物(800mg)を塩化メチレン(12mL)に溶解し、  
 3-ブromo-2-メチルペンテン(1.13g)および酸化銀(970mg)  
 を加え、窒素雰囲気下室温で4日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去し、濾  
 5 液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラ  
 フィー(酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:4→1:3)にて精製して標記化  
 合物(754mg)をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.76 (s, 3H),  
 3.29 (dd, 1H,  $J = 7.6, 13.6$  Hz), 3.61 (dd, 1H,  $J = 6.3, 13.1$  Hz), 3.97  
 10 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz), 4.09 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz), 4.18 (dd, 1H,  $J = 3.3,$   
 5.9 Hz), 4.25-4.35 (m, 2H), 4.76 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz), 4.95 (s, 1H), 4.99  
 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 7.04 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.3-7.5 (m, 5H), 7.86  
 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz).

(3)(3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベ  
 15 ンゼンスルホニル)-7-イソプロトキシ-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ  
 [1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステ  
 ル:

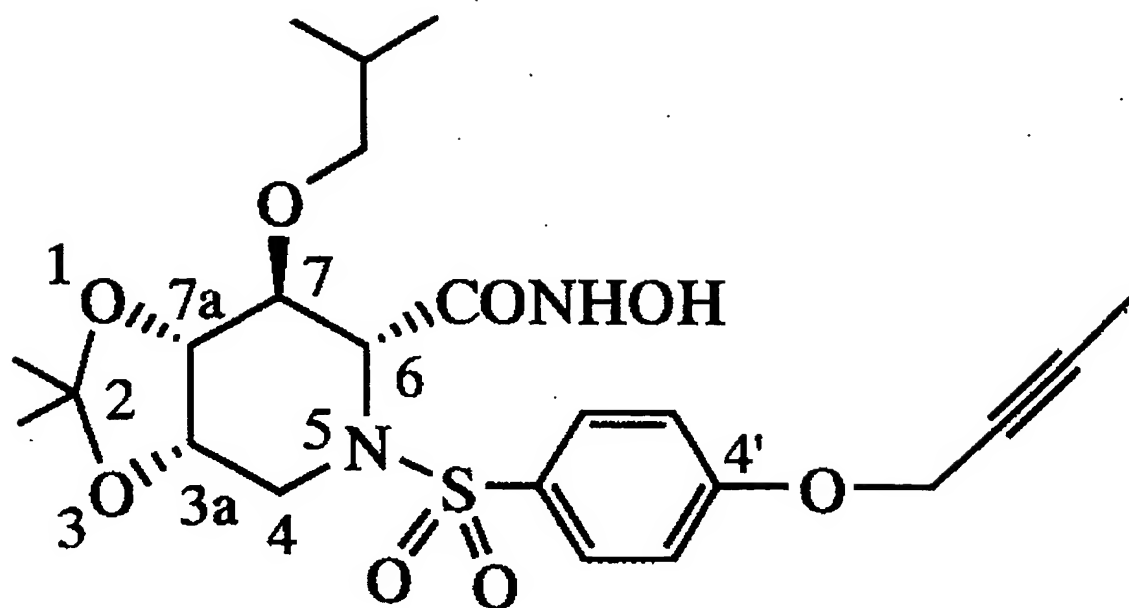


上記 (2) の化合物 (750 mg) を酢酸エチル (15 mL) に溶解し、10% Pd/C (100 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。次いで、触媒を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した後得られた残渣を塩化メチレン (15 mL) に溶解し、1-ブロモ-2-ブチン (279 mg) および酸化銀 (487 mg) を加え、窒素雰囲気下一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去し濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:4→1:3) にて精製して標記化合物 (502 mg) をシロップとして得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (d, 6H,  $J=6.7$  Hz), 1.31 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.88 (t, 3H,  $J=2.0$  Hz), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.43 (dd, 1H,  $J=6.6, 8.7$  Hz), 3.57 (dd, 1H,  $J=6.2, 13.2$  Hz), 3.70 (s, 3H), 4.17 (dd, 1H,  $J=3.3, 6.0$  Hz), 4.22 (t, 1H,  $J=3.2$  Hz), 4.71 (q, 2H,  $J=2$  Hz), 4.73 (d, 1H,  $J=3.1$  Hz), 7.04 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.88 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz).

(4) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-7-イソブトキシ-2,2-ジメチルヘキサヒドロ-[1,3]ジオキサロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキサミ

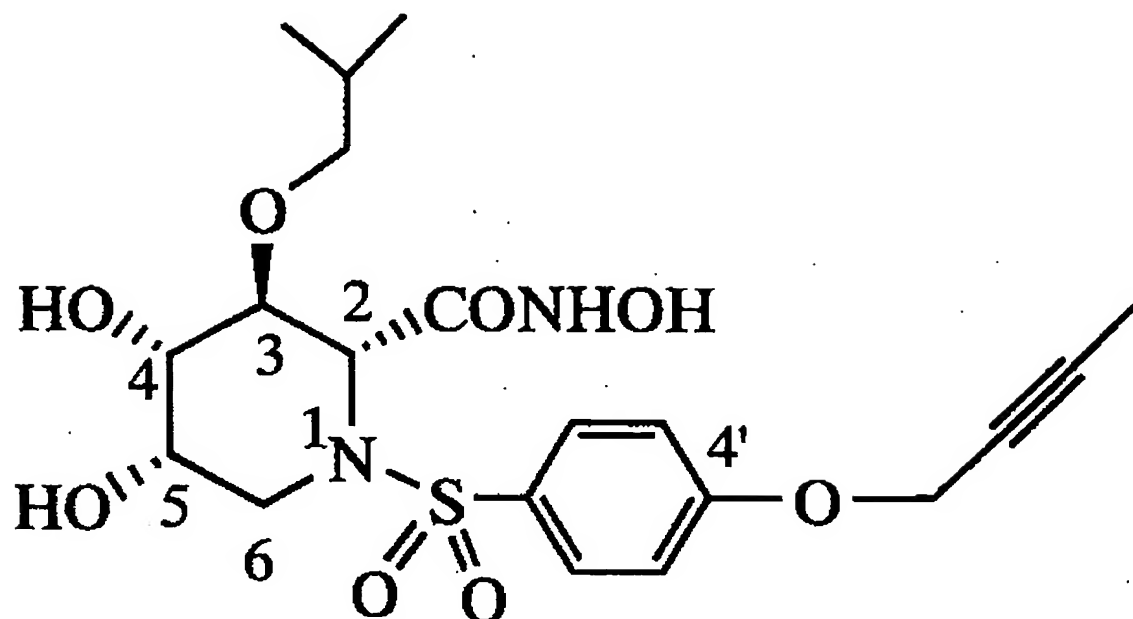
ド：



上記 (3) の化合物 (500 mg) をメタノール (15 mL) に溶解し、50% ヒドロキシルアミン水溶液 (3 mL) およびシアン化ナトリウム (50 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 50 : 1 → 40 : 1 → 30 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (317 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.73 (d, 6H,  $J = 6.6$  Hz), 1.19 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.45-1.6 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.2-3.35 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H,  $J = 5.7, 13.7$  Hz), 3.65-3.8 (m, 2H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 9.03 (s, 1H), 10.50 (s, 1H).

(5) (2R, 3S, 4S, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-4,5-ジヒドロキシ-3-イソブトキシピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド：



上記（４）の化合物（２７５ｍｇ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、陽イオン交換樹脂（ムロマック、２ｇ）を加え、室温で２日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝５０：１→４０：１→３０：１→１０：１）にて精製後凍結乾燥して標記化合物（４９ｍｇ）をアモルファスとして得、原料（１５７ｍｇ）を回収した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.75-0.85 (m, 6H), 1.6-1.7 (m, 1H), 1.84 (t, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 3.12 (dd, 1H,  $J = 7.0, 8.9$  Hz), 3.24 (dd, 1H,  $J = 6.0, 9.1$  Hz), 3.63 (bs, 1H), 3.75 (bs, 1H), 4.34 (bs, 1H), 4.79 (bs, 1H), 4.83 (q, 2H,  $J = 2.3$  Hz), 4.92 (bs, 1H), 7.08 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.74 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 8.92 (s, 1H), 10.63 (s, 1H).

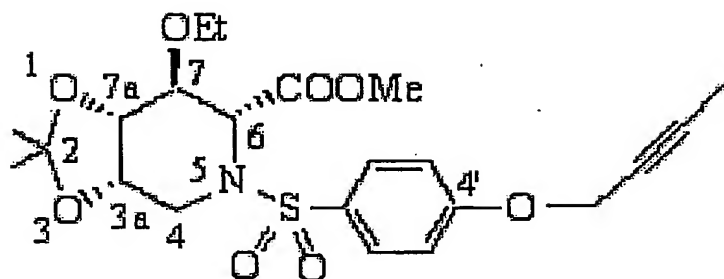
#### 実施例 9

(2R, 3S, 4S, 5S) - 1 - (4' - ブチ - 2' - イニルオキシベンゼン  
スルホニル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 3 - エトキシピペリジン - 2 - カルボ  
ン酸ヒドロキサミドの製造:

(1) (3aS, 6R, 7S, 7aR) - 5 - (4' - ブチ - 2' - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 7 - エトキシ - 2, 2 - ジメチル - ヘキサヒドロ -



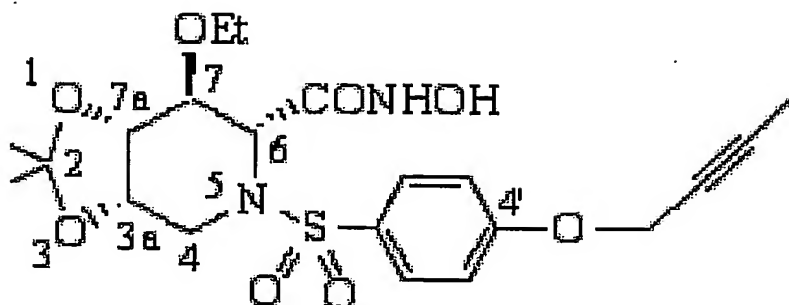
[1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル :



実施例 2 の (1) の化合物 (1.47 g) を塩化メチレン (15 mL) に溶解し、よう化エチル (5.2 g) および酸化銀 (2.3 g) を加え、窒素雰囲気下室温で 6 日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 4 → 1 : 3) にて精製して標記化合物 (485 mg) をシロップとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.19 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.30 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.88 (t, 3H, *J* = 2.2 Hz), 3.30 (dd, 1H, *J* = 7.6, 13.3 Hz), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.7-3.8 (m, 1H), 4.15-4.2 (m, 1H), 4.24 (t, 1H, *J* = 3.3 Hz), 4.29 (q, 1H, *J* = 6.2 Hz), 4.72 (q, 2H, *J* = 2.2 Hz), 4.73 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz).

(2) (3aS, 6R, 7S, 7aR) - 5 - (4' - ブチ - 2' - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 7 - エトキシ - 2, 2 - ジメチル - ヘキサヒドロ - [1, 3] - ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸ヒドロキサミド :

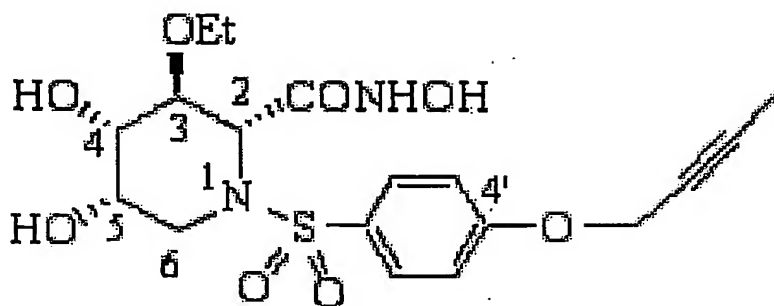


上記 (1) の化合物 (480 mg) をメタノール (15 mL) に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液 (3 mL) およびシアン化ナトリウム (50 mg) を加え、室温で2日間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、  
5 得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 60 : 1 → 40 : 1 → 30 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (205 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.93 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz), 1.18 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.83 (t, 3H,  $J = 1.7$  Hz), 3.29 (dd, 1H,  $J = 8.3, 13.4$  Hz), 3.5-3.55 (m, 1H), 3.6-3.75 (m, 4H), 4.12 (q, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 4.87 (q, 2H,  $J = 2.2$  Hz), 7.15 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 9.04 (s, 1H), 10.54 (s, 1H).

TOF-Mass : 491 ( $M+\text{Na}$ ), 500 ( $M+\text{K}$ )

(3) (2R, 3S, 4S, 5S) - 1 - (4' - プチ - 2' - イニルオキシベンゼンスルホニル) - 4, 5 - ジヒドロキシー - 3 - エトキシピペリジン - 2 - カルボン酸ヒドロキサミド :



上記(2)の化合物(165mg)をメタノール(15mL)に溶解し、陽イオン交換樹脂(ムロマック、2.5g)を加え、室温で2日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=50：1→30：1→10：1)にて精製後凍結乾燥して標記化合物(44mg)をアモルファスとして得た。

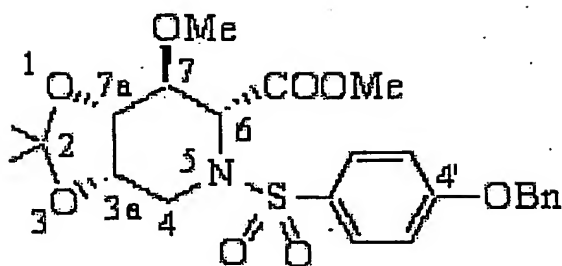
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.01 (t, 3H,  $J=6.0$  Hz), 1.84 (t, 3H,  $J=2.3$  Hz), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.59 (bs, 1H), 3.78 (bs, 1H), 4.35 (bs, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.84 (q, 2H,  $J=2.3$  Hz), 4.91 (bs, 1H), 7.07 (d, 2H,  $J=8.7$  Hz), 7.74 (d, 2H,  $J=8.7$  Hz), 8.88 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

TOF-Mass : 451 (M+Na), 467 (M+K)

#### 実施例 10

15 (2R, 3S, 4S, 5S)-4,5-ジヒドロキシ-1-[4'-(4'-ヒドロキシブチ-2'-イニルオキシ)ベンゼンスルホニル]-3-メトキシ-ピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミドの製造：

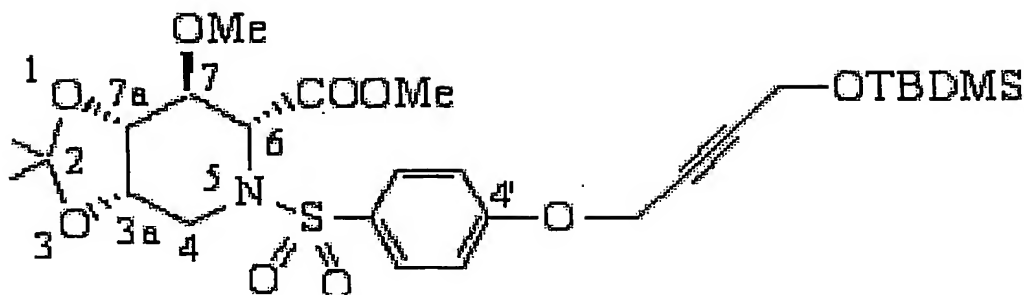
(1) (3aS, 6R, 7S, 7aR)-5-(4'-ベンジルオキシベンゼンスルホニル)-2,2-ジメチル-7-メトキシ-ヘキサヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸メチルエステル：



実施例 8 の (1) の化合物 (1.03 g) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (1.35 mL) および酸化銀 (1.5 g) を加え、窒素雰囲気下室温で 5 日間攪拌した。次いで、不溶物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : シクロヘキサン = 1 : 4 → 1 : 3) にて精製して標記化合物 (765 mg) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.29 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H,  $J = 7.9, 13.2$  Hz), 3.46 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H,  $J = 6.6, 13.4$  Hz), 3.66 (s, 3H), 4.1-4.15 (m, 2H), 4.27 (q, 1H,  $J = 6.9$  Hz), 4.78 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.04 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.3-7.45 (m, 5H), 7.83 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz).

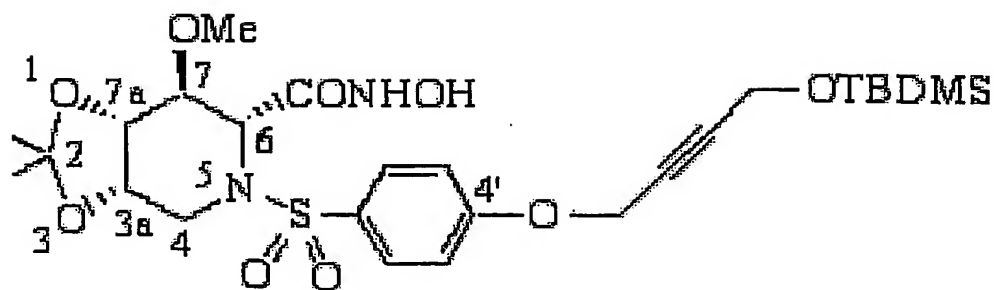
(2) (3aS, 4R, 7S, 7aS) - 5 - [4' - [4'' - (tert. ブチルジメチルシラニルオキシ) - ブチ - 2' - イニルオキシ] ベンゼンスルホンイル] - 7 - メトキシ - 2, 2 - ジメチル - ヘキサヒドロ [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸メチルエステル :



上記 (1) の化合物 (870 mg) を酢酸エチル (25 mL) に溶解し、  
 10% Pd/C (110 mg) を加え、水素雰囲気下室温で3.5時間攪拌  
 した。次いで、触媒を濾去して、濾液を減圧下に濃縮した後得られた残渣を  
 5 塩化メチレン (8 mL) に溶解し、(4-ブロモブチ-2-イニルオキシ)  
 -tert. ブチルジメチルシラン (700 mg) および酸化銀 (616 mg)  
 を加え、窒素雰囲気下50℃で一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去し  
 て、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマ  
 トグラフィー (酢酸エチル: シクロヘキサン=1:3) にて精製して標記化  
 10 合物 (490 mg) をシロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.093 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.29 (s, 3H),  
 1.37 (s, 3H), 3.24 (dd, 1H,  $J = 7.9, 13.2$  Hz), 3.47 (s, 3H), 3.60 (dd,  
 1H,  $J = 6.5, 13.2$  Hz), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.27 (q, 1H,  $J = 6.8$  Hz), 4.35  
 (s, 2H), 4.78 (bs, 3H), 7.03 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz), 7.84 (d, 2H,  $J = 8.5$   
 15 Hz).

(3) (3aS, 4R; 7S, 7aS)-5-[4'-[4''-(tert. ブチ  
 ルジメチルシラニルオキシ)-ブチ-2'-イニルオキシ]ベンゼンスルホ  
 ニル]-7-メトキシ-2,2-ジメチルヘキサヒドロ-[1,3]ジオキ  
 ソロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキサミド:

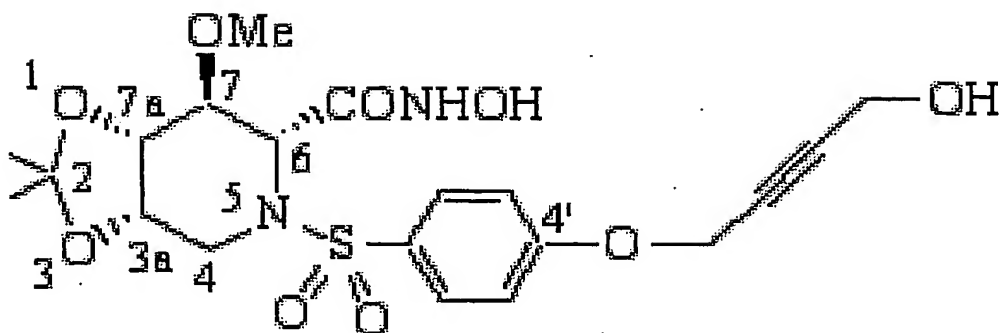


上記(2)の化合物(487mg)をメタノール(20mL)に溶解し、50%ヒドロキシルアミン水溶液(4mL)およびシアン化ナトリウム(41mg)を加え、室温で2日間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、  
 5 得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=50：1→35：1)にて精製後凍結乾燥して標記化合物(122mg)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 0.04 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.18 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.55-3.7 (m, 3H), 3.76  
 10 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 4.09 (q, 1H,  $J = 7.5$  Hz), 4.35 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 9.05 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

TOF-Mass : 607 ( $M+\text{Na}$ ), 623 ( $M+\text{K}$ )

(4) (3aS, 4R, 7S, 7aS)-5-[4'-(4''-ヒドロキシブチ-2'-イニルオキシ)ベンゼンスルホニル]-7-メトキシ-2,2-ジメチル-ヘキサヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸ヒドロキサミド：  
 15

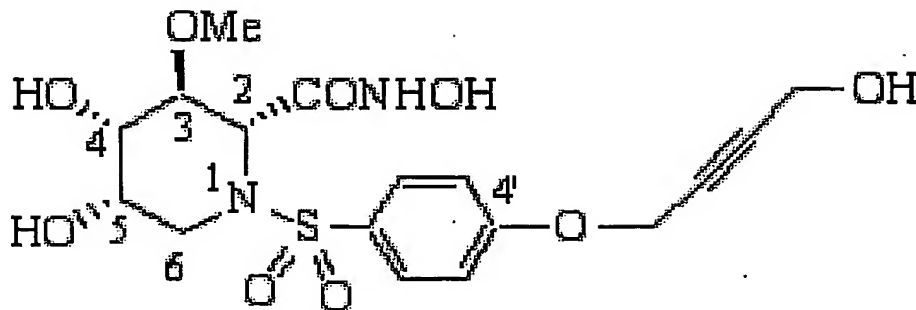


上記 (3) の化合物 (121 mg) を THF (5 mL) に溶解し、酢酸 (34 mg) を加えた後、TBAF (0.57 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。次いで、反応液を減圧下に留去し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1 → 25 : 1 → 15 : 1) にて精製後凍結乾燥して標記化合物 (70 mg) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 1.19 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.62 (t, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 3.65-3.7 (m, 2H), 3.76 (d, 1H,  $J = 7.2$  Hz), 4.05-4.15 (m, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.26 (t, 1H,  $J = 5.7$  Hz), 7.16 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 7.82 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz), 9.05 (s, 1H), 10.61 (s, 1H).

TOF-Mass : 493 (M+Na), 509 (M+K)

(5)(2R, 3S, 4S, 5S)-4,5-ジヒドロキシ-1-[4'-(4',5-ジヒドロキシブチ-2'-イニルオキシ)ベンゼンスルホニル]-3-メトキシ-ピペリジン-2-カルボン酸ヒドロキサミド :



上記（４）の化合物（６５ｍｇ）をメタノール（６ｍＬ）に溶解し、陽イオン交換樹脂（ムロマック、１．５ｇ）を加え、室温で一夜攪拌した。次いで、不溶物を濾去した後、濾液を減圧下に濃縮し、得られた残渣をシリカゲル中圧カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝２０：１→６：１→５：１）にて精製後凍結乾燥して標記化合物（１７ｍｇ）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 3.21 (s, 3H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.43 (bs, 1H), 3.61 (bs, 1H), 4.11 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz), 4.27 (s, 1H), 4.75 (d, 1H,  $J = 4.8$  Hz), 4.94 (s, 2H), 5.27 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 7.10 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.73 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 8.86 (s, 1H), 10.63 (bs, 1H).

$\text{TOF-Mass}$  : 453 ( $\text{M}+\text{Na}$ ), 469 ( $\text{M}+\text{K}$ )

#### 実施例 11

##### 錠剤の製造

以下の通り、１錠中に、実施例 4 の（２Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）－１－（４’－ブチ－２’－イニルオキシベンゼンスルホニル）－３，４－ジヒドロキシ－５－メトキシピペリジン－２－カルボン酸ヒドロキサミド（化合物 c）１００ｍｇを含有する錠剤を得る。

##### 〔処方〕

成分	配合量
主薬（化合物 c）	１００重量部



コーンスターチ	46重量部
微結晶セルロース	98重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	2重量部
ステアリン酸マグネシウム	4重量部

## 5 [操作]

主薬、コーンスターチ及び微結晶セルロースを混合し、これに水50重量部に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて充分練合する。この練合物を篩に通して顆粒上に造粒して乾燥した後、得られた顆粒にステアリン酸マグネシウムを混合し1錠250mgに打錠する。

## 10 実施例12

### 顆粒剤の製造

以下の通り、実施例4の(2R, 3S, 4R, 5S)-1-(4'-ブチ-2'-イニルオキシベンゼンスルホニル)-3,4-ジヒドロキシー-5-メトキシピペリジーン-2-カルボン酸ヒドロキサミド(化合物c)を含有する顆粒剤を得る。

### [処方]

成分	配合量
主薬(化合物c)	200重量部
乳糖	185重量部
20 コーンスターチ	10.9重量部
ヒドロキシプロピルセルロース	6重量部

### [操作]

主薬、乳糖及びコーンスターチを混合し、これに水120重量部に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて充分練合する。この練合物を20メッシュの篩に通して造粒し、乾燥して整粒を行い、500mg中に主薬200mgを含有する顆粒剤を得る。

## 実施例13

### カプセル剤の製造

以下の通り、1カプセル中に、実施例4の(2R, 3S, 4R, 5S)-1-(4'

ーブチー2'ーイニルオキシベンゼンスルホニル)ー3,4ージヒドロキシー5ーメトキシピペリジンー2ーカルボン酸ヒドロキサミド(化合物c) 100mgを含有するカプセル剤を得る。

[処方]

5	<u>成 分</u>	<u>配 合 量</u>
	主薬(化合物c)	100重量部
	乳糖	35重量部
	コーンスターチ	60重量部
	ステアリン酸マグネシウム	5重量部

10 [操作]

上記の各成分を充分混合して、この混合末200mgずつをカプセルに充填してカプセル剤を得る。

実施例14

注射剤の製造

- 15 実施例4の(2R,3S,4R,5S)ー1ー(4'ーブチー2'ーイニルオキシベンゼンスルホニル)ー3,4ージヒドロキシー5ーメトキシピペリジンー2ーカルボン酸ヒドロキサミド(化合物c) 0.5重量部およびソルビット5重量部の混合物に注射用蒸留水を加えて溶解し、100重量部とし、この水溶液をメンブランフィルターで濾過する。濾液を窒素置換したアンプルに
- 20 5gずつ充填し、溶閉後、120℃で15分間滅菌処理して1アンプル中に化合物c 25mgを含有する注射剤を得る。

実施例15

軟膏剤の製造

- 25 実施例4の(2R,3S,4R,5S)ー1ー(4'ーブチー2'ーイニルオキシベンゼンスルホニル)ー3,4ージヒドロキシー5ーメトキシピペリジンー2ーカルボン酸ヒドロキサミド(化合物c) 1.0重量部、ブチルパラベン0.1重量部を軽質流動パラフィン5.0重量部に分散し、乳鉢中で粉碎後200メッシュ篩で篩過した。これと、流動パラフィン5.0重量部と混合した後、約60℃で加温したゲル化炭化水素88.9重量部に添加し、均一

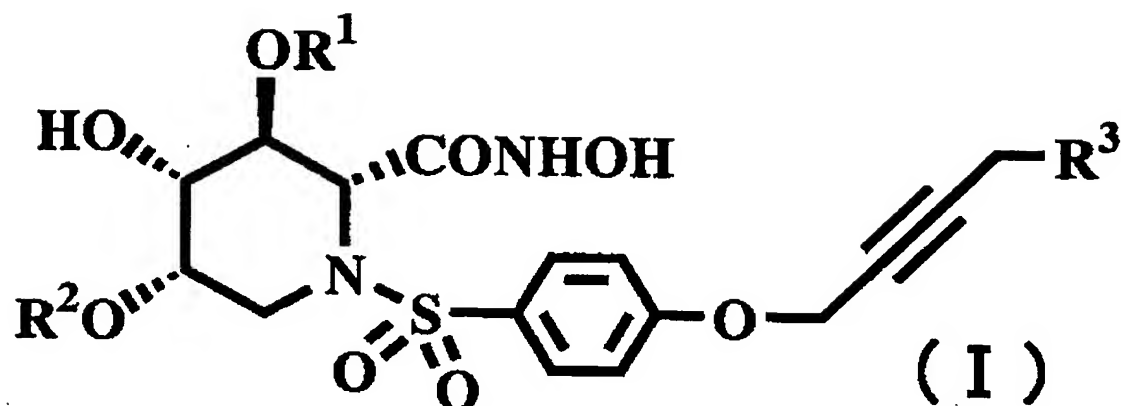
に分散して油性軟膏剤を得る。

#### 産業上の利用可能性

5 本発明の化合物はTACEに対して強力な阻害作用を示す一方、MMP 1、MMP 3およびMMP 9に対しては殆ど阻害作用を示さない（試験例参照）。従って、本発明の化合物はTACE阻害剤として極めて有用である。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I)



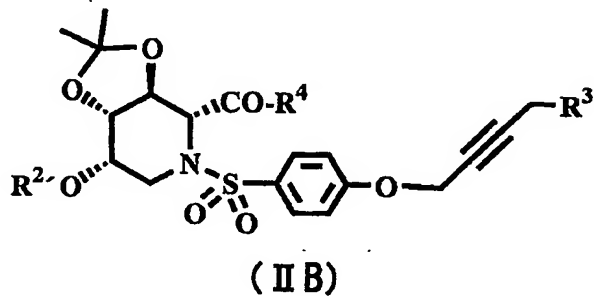
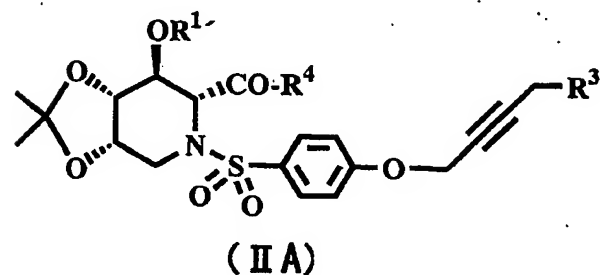
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は水素原子、 $C_1 \sim C_8$  アルキル基、 $C_3 \sim C_8$  アルケニル基又はベンジル基を表すが  $R^1$  および  $R^2$  の少なくとも一方は水素原子であり、 $R^3$  は水素原子又は水酸基を表す)

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

2. 請求項 1 に記載の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする薬剤。

3. 請求項 1 に記載の化合物 (I) またはその薬学的に許容される塩を有効成分とする、TACE 阻害剤。

4. 下式 (IIA) 又は (IIB)。



(式中、 $R^{1'}$  および  $R^{2'}$  は水素原子、 $C_1 \sim C_8$  アルキル基、 $C_3 \sim C_8$  アルケニル基又はベンジル基を表し、 $R^3$  は水素原子又は水酸基を表し、 $CO \cdot R^4$  はヒ

ドロキサム酸等価体を表す)  
で示される化合物。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D211/96, A61K31/445, A61P1/04, 3/10, 11/06, 17/00, 19/02, 29/00, 31/04, 31/18, 37/06, 37/08, 43/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D211/96, A61K31/445, A61P1/04, 3/10, 11/06, 17/00, 19/02, 29/00, 31/04, 31/18, 37/06, 37/08, 43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/44723 A1 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 2000.08.03 & JP 2002-535390 A & EP 1147085 A1 & CA 2356313 A & BR 2000007784 A & ZA 2001005222 A & NO 2001003678 A	1-4
A	WO 01/055112 A1 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 2001.08.02 & JP 2003-520852 A & EP 1252143 A1 & BR 2001007862 A	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 17.10.03	国際調査報告の発送日 04.11.03	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9282

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/29321 A1 (THE CHANCELLOR, MASTERS AND SCHOLARS OF THE UNIVERSITY OF OXFORD) 1999.06.17 & JP 2001-525367 A & AU 1721599 A & CA 2312423 A & BR 9813508 A	1 - 4
A	JP 11-318444 A (花王株式会社) 1999.11.24 (ファミリーなし)	1 - 4
A	Sofia D.KOULOCHERI, et al., Asymmetric synthesis of (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )-3-hydroxypipicollic acid $\delta$ -lactam derivatives, Tetrahedron, 2002.08.12, Vol.58, No.33, p.6665-6671	4